

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

23. 1. 2004

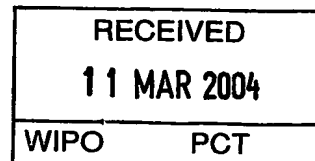
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 1月24日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-016770  
[ST. 10/C]: [J.P.2003-016770]

出 願 人  
Applicant(s): 田辺製薬株式会社

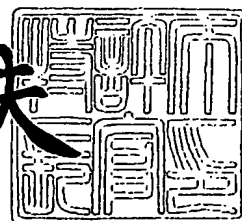


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月26日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫





【書類名】 特許願  
【整理番号】 A00-4865  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D487/00

## 【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市中島 1-4-8-404

【氏名】 高室 巖

## 【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川口市朝日 6 丁目 2 番 2 8 号

【氏名】 関根 康雄

## 【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川口市仲町 1-25-405 バーディーテラス  
仲町

【氏名】 坪井 康範

## 【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市八王子 3-5-11

【氏名】 能城 広司

## 【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 2 番 5 0 号 田辺製薬株式会社  
戸田事業所内

【氏名】 谷口 弘之

## 【特許出願人】

【識別番号】 000002956

【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100115473

【弁理士】

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】 06-6300-2722





【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203318

【プルーフの要否】 要



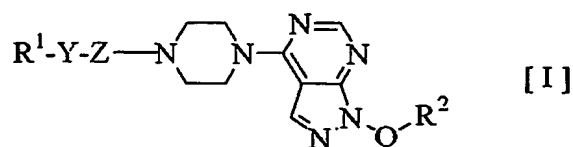
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾロピリミジン化合物およびその製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I] :

【化 1】



(式中、 $R^1$  は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Y は単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、Z は  $-CO-$  又は  $-CH_2-$  で示される基、Q は低級アルキレン基を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 2】  $R^1$  が、

(1) 下記 (i) 乃至 (vii) から選ばれる 1 乃至 3 個の基で置換されたアリール基；

(i) 水酸基、

(ii) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基、低級アルケノイル基、低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基；



(iii) ジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基;

(iv) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基およびシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ低級アルキル基;

(v) 低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基;

(vi) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基; および

(vii) 低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、

(2) 低級アルキル基及びヘテロアリール基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、

(3) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、

(4) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、或いは

(5) 下記 (i) 及び (ii) から選ばれる基で置換されたヘテロアリール基;

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及び

(ii) 低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、

R<sup>2</sup> が低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一又は異なる 1~3 個の基で置換されてもよいヘテロアリール基又は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一又は異なる 1~3 個の基で置換されていてもよいアリール基である請求項 1 記載の化合物。



【請求項 3】  $R^1$  および  $R^2$  におけるアリール基が、フェニル基または、ナフチル基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】  $R^1$  および  $R^2$  における含窒素脂肪族複素単環式基が 4 乃至 8 員含窒素脂肪族複素単環式基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】 含窒素脂肪族複素単環式基がアゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジアゼオシニル基又はモルホリニル基である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】  $R^1$  および  $R^2$  におけるヘテロアリール基が 5 乃至 10 員の単環式もしくは二環式ヘテロアリール基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 7】 ヘテロアリール基がピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基から選ばれる含窒素ヘテロアリール基、或いはフリル基、チエニル基、ベンゾフリル基及びベンゾチエニル基から選ばれる含硫黄もしくは含酸素ヘテロアリール基である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】 Y が単結合手又は低級アルキレン基で、Z が  $-CO-$ 、 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基又は低級アルコキシ置換ヘテロアリール基である請求項 2 乃至 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】 Y が単結合手、Z が  $-CH_2-$ 、 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基である請求項 2 乃至 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】  $R^1$  が (1) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基置で置換された低級アルコキシ基；

(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；及び



(iii) 低級アルキル基、シクロ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、或いは

(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、

R<sup>2</sup>が低級アルコキシフェニル基、

Qがメチレン基である請求項8又は9記載の化合物。

【請求項11】 R<sup>1</sup>が(1)下記(i)～(iii)から選ばれる基で置換されたフェニル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、

(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及び

(iii) シクロ低級アルカノイル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは

(2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び5もしくは6員含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、

R<sup>2</sup>が低級アルコキシフェニル基、

Yが単結合手、及び

Zが-CO-である請求項8記載の化合物。

【請求項12】 R<sup>2</sup>がエトキシフェニル基である請求項10または11記載の化合物。

【請求項13】 N-[2-[4-[ [4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェノキシ]エチル]ジメチルアミン；

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

N-[4-[ [4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4



—d] ピリミジン—4—イル] ピペラジン—1—イル] カルボニル] ベンジル]  
ジメチルアミン;

N—[4—[[4—[1—(3—エトキシベンジル)—1H—ピラゾロ[3, 4—  
—d] ピリミジン—4—イル] ピペラジン—1—イル] カルボニル] ベンジル]  
ジエチルアミン;

1—(3—エトキシベンジル)—4—[4—[4—(ピロリジン—1—イルメチ  
ル) ベンゾイル] ピペラジン—1—イル] —1H—ピラゾロ[3, 4—d] ピリ  
ミジン;

N—[2—(ジメチルアミノ) エチル] —N—[4—[[4—[1—(3—エト  
キシベンジル)—1H—ピラゾロ[3, 4—d] ピリミジン—4—イル] ピペラ  
ジン—1—イル] カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

N—[2—(ジメチルアミノ) エチル] —N—[4—[[4—[1—(3—エト  
キシベンジル)—1H—ピラゾロ[3, 4—d] ピリミジン—4—イル] ピペラ  
ジン—1—イル] カルボニル] フェニル] カルバミン酸2—メトキシエチル;

N—[4—[[4—[1—(3—エトキシベンジル)—1H—ピラゾロ[3, 4—  
—d] ピリミジン—4—イル] ピペラジン—1—イル] カルボニル] フェニル]  
—N—イソブチル—N', N'—ジメチルエタン—1, 2—ジアミン;

1—(3—エトキシベンジル)—4—[4—[(1—プロピルピペリジン—4—  
イル) カルボニル] ピペラジン—1—イル] —1H—ピラゾロ[3, 4—d] ピ  
リミジン;

1—(3—エトキシベンジル)—4—[4—[3—(1—イソプロピルピペリジ  
ン—4—イル) プロパノイル] ピペラジン—1—イル] —1H—ピラゾロ[3,  
4—d] ピリミジン;

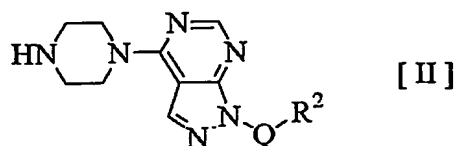
N—[[トランス—4—[[4—[1—(3—エトキシベンジル)—1H—ピラ  
ゾロ[3, 4—d] ピリミジン—4—イル] ピペラジン—1—イル] カルボニル  
] シクロヘキシル] メチル] ジメチルアミン;

1—(3—エトキシベンジル)—4—[4—[(トランス—4—ピロリジン—1—  
イルシクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン—1—イル] —1H—ピラゾロ  
[3, 4—d] ピリミジン; またはそれらの薬理的に許容し得る塩。



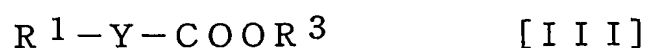
【請求項 14】 一般式 [I I] :

【化 2】



(式中、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、 $Q$  は低級アルキレン基を表す。)

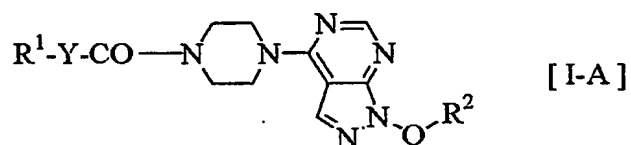
で示される化合物又はその塩と、一般式 [I I I] :



(式中、 $R^1$  は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、 $Y$  は単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表す。)

で示される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I - A] :

【化 3】

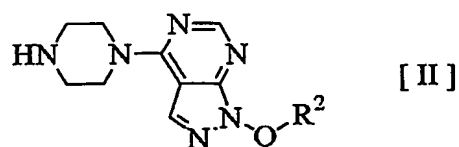


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

【請求項 15】 一般式 [I I] :

【化 4】



(式中、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、 $Q$  は低級アルキレン基を表す。)

で示される化合物又はその塩と一般式 [I V] :

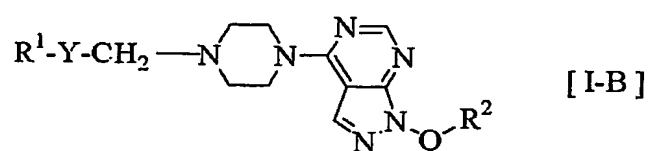




(式中、 $R^1$ は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、 $Y$ は単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表す。)

で示されるアルデヒド化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-B]

【化5】

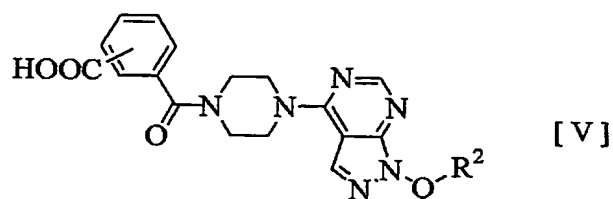


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

【請求項16】 一般式 [V] :

【化6】



(式中、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、 $Q$ は低級アルキレン基を表す。)

で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI] :

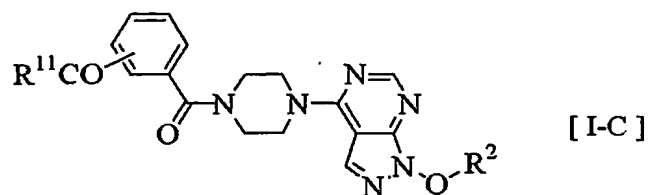


(式中、 $R^{11}$ は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-C] :



## 【化 7】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた小コンダクタンス型  $\text{Ca}^{2+}$  依存性カリウム (SK) チャネル遮断作用を有し医薬として有用な新規なピラゾロピリミジン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

$\text{Ca}^{2+}$  依存性カリウムチャネルは、少なくとも3つのタイプ：大 (BK)、中 (IK) および小 (SK) に分類されている。これらのカリウムチャネルは細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇によって活性化される。BK および IK チャネルは、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の他に膜電位の変化にも感応性を示すが、SK チャネルは有意な膜電位感応性を持たないことを特徴とする。また、SK チャネルはその低い単一チャネルコンダクタンス (6-20 pS) とアパミンに対する高い感応性によって特徴付けられている。

## 【0003】

SK チャネルは、神経や筋などの興奮性細胞だけでなく、肝や血球などの多種多様な細胞に存在し、化学伝達物質の遊離、筋収縮、分泌などの細胞機能に関与する。

## 【0004】

SK チャネルに対する選択的遮断剤としては、アパミンがよく知られており、その薬理作用としては、消化管の運動輸送機能の亢進 (非特許文献1) や、学習



記憶障害の改善（非特許文献2）および強制水泳試験における無動時間の短縮（非特許文献3）が報告されている。また、筋緊張性ジストロフィーの患者では、骨格筋におけるアパミンの特異的結合部位の存在およびアパミンの投与による症状軽減が報告されている（非特許文献4）。さらに、SKチャネルのサブタイプの一つであるSK3を強制発現させたマウスでは、低酸素分圧下において呼吸機能障害を発現することが報告されている（非特許文献5）。

#### 【0005】

SKチャネル遮断作用を示す化合物として、特許文献1には1, 1'- ( $\alpha$ ,  $\alpha'$ -パラキシレン) - 3, 3'- ( $\alpha$ ,  $\alpha'$ -メタキシレン) - ビス (ベンズイミダゾリウム) 等のビス (ベンズイミダゾール) 誘導体が、特許文献2には7, 18-ジアザ-3, 4 (1, 4) -ジベンゼナ-1, 6 (1, 4) -ジキノリナシクロオクタデカファン・3トリフルオロ酢酸水和物等のシクロファン誘導体が、特許文献3には1, 4-ビス- (2-メチルキノリン-4-イル) - [1, 4] -ジアゼパン等の環が架橋されたビスキノリン誘導体が開示されている。また、特許文献4には、SKチャネル遮断作用を示す化合物として、スピロシクロヘキサン-1, 1' (2'H) -イソキノリン骨格を有する化合物が開示されている。

#### 【0006】

【特許文献1】 国際公開特許WO00/01676号

【特許文献2】 国際公開特許WO97/48705号

【特許文献3】 米国特許US5866562号

【特許文献4】 国際公開特許WO02/79189号

【非特許文献1】 S. A. Waterman and M. Costa, J. Pharmacol. 477, 459-468, 1994; N. Spencer et al., J. Pharmacol. 517, 889-898, 1999

【非特許文献2】 S. Ikonen et al., Eur. J. Pharmacol. 347, 13-21, 1998; C. Ghelardini et al., Br. J. Pharmacol. 123, 1079-1084, 1998

【非特許文献3】 N. Galeotti et al., Br. J. Pharmacol. 126, 1653-1659, 1999

【非特許文献4】 J.F. Renaud et al., Nature 319, 678-680, 1986; M.I



. Behrens et al., Muscle & Nerve 17, 1264-1270, 1994

【非特許文献5】 C. T. Bond et al., Science 289, 1942-1946, 2000

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れたSKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規な新規ピラゾロピリミジン化合物を提供するものである。

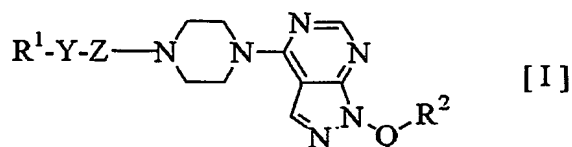
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式 [I] :

【0008】

【化8】



【0009】

(式中、R<sup>1</sup>は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、Zは-CO-又は-CH<sub>2</sub>-で示される基、Qは低級アルキレン基を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の目的化合物 [I] において、R<sup>1</sup>が置換されたアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、

(i) 水酸基、

(ii) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくは



はジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基、低級アルケノイル基、低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基；

(i i i) ジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；

(i v) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基およびシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ低級アルキル基；

(v) 低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基で置換された低級アルキル基；

(v i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基；および

(v i i) 低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる同一もしくは異なる 1～3 個の基があげられる。

#### 【0011】

また、本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基である場合、当該含窒素脂肪族複素単環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基及びヘテロアリール基から選ばれる基があげられる。

#### 【0012】



本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が置換されたシクロ低級アルキル基である場合、当該シクロ低級アルキル基上の置換基としては、例えばモノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基があげられる。

#### 【0013】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が置換されていてもよいアミノ基である場合、当該アミノ基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基があげられる。

#### 【0014】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が置換されたヘテロアリール基である場合、当該ヘテロアリール基の置換基としては、例えば、(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び (ii) 低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基で置換されていてもよく、かつベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基があげられる。

#### 【0015】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^2$  が置換されていてもよいヘテロアリール基である場合、当該複素環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一もしくは異なる 1～3 個の基があげられ、また、 $R^2$  が置換されていてもよいアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一もしくは異なる 1～3 個の基があげられる。

#### 【0016】

$R^1$  および  $R^2$  におけるアリール基としては、例えば、フェニル基またはナフチル基の如き単環式または二環式アリール基等があげられる。

#### 【0017】

$R^1$  および  $R^2$  における含窒素脂肪族複素単環式基としては、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジア



ゼオシニル基もしくはモルホリニル基の如き 4 乃至 8 員含窒素脂肪族複素単環式基があげられる。

#### 【0018】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> におけるヘテロアリール基としては、例えば、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる原子を異項原子として含有するヘテロアリール基があげられる。このようなヘテロアリール基としては、例えば、5 乃至 10 員の単環式もしくは二環式ヘテロアリール基があげられ、具体的には、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基の如き含窒素ヘテロアリール基、或いはフリル基、チエニル基、ベンゾフリル基又はベンゾチエニル基等の如き含硫もしくは含酸素ヘテロアリール基等があげられる。

#### 【0019】

Y で示される低級アルキレン基及び低級アルケニレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基又はプロピレン基等の如き炭素数 1 ～ 8 個の低級アルキレン基、及びビニレン基、プロペニレン基等の如き炭素数 2 ～ 8 個の低級アルケニレン基等があげられる。

#### 【0020】

本発明の目的化合物 [I] のうち、好ましい化合物としては、例えば、1) Y が単結合手又は低級アルキレン基、Z が -CO-、R<sup>2</sup> が低級アルコキシフェニル基又は低級アルコキシ置換ヘテロアリール基である化合物、又は 2) Y が単結合手、Z が -CH<sub>2</sub>-、R<sup>2</sup> が低級アルコキシフェニル基である化合物があげられる。

#### 【0021】

上記本発明の目的化合物 [I] のうち、より好ましい化合物としては、例えば、R<sup>1</sup> が (1) 下記 (i) ～ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基



(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基で置換された低級アルコキシ基;

(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基; 及び

(iii) 低級アルキル基、シクロ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基又は

(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、  
 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、  
 $Q$  がメチレン基である化合物があげられる。

#### 【0022】

上記のうち、更に好ましい化合物としては、例えば、 $R^1$  が (1) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基;

(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基; 及び

(iii) シクロ低級アルカノイル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは

(2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び5もしくは6員含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、  
 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、

$Y$  が単結合手、及び

$Z$  が  $-CO-$  である化合物があげられる。

#### 【0023】

上記の如きより好ましい化合物のうち、 $R^2$  がエトキシフェニル基である化合物がとりわけ好ましい。本発明の目的化合物 [I] のうち、とりわけ好ましい化合物の具体例としては、例えば、 $N-[2-[4-[4-[1-(3-エトキ$



シベンジル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェノキシ] エチル] ジメチルアミン;

1- (3-エトキシベンジル) - 4- [4- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

N- [4- [ [4- [1- (3-エトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ベンジル] ジメチルアミン;

N- [4- [ [4- [1- (3-エトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ベンジル] ジエチルアミン;

1- (3-エトキシベンジル) - 4- [4- [4- (ピロリジン-1-イルメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - N- [4- [ [4- [1- (3-エトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - N- [4- [ [4- [1- (3-エトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] カルバミン酸2-メトキシエチル;

N- [4- [ [4- [1- (3-エトキシベンジル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] - N-イソブチル-N', N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン;

1- (3-エトキシベンジル) - 4- [4- [ (1-プロピルピペリジン-4-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1- (3-エトキシベンジル) - 4- [4- [3- (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) プロパノイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;



N- [ [トランス-4- [ [4- [1- (3-エトキシベンジル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] メチル] -N, N-ジメチルアミン;

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン; またはそれらの薬理的に許容し得る塩があげられる。

#### 【0024】

本発明の目的化合物 [I] は、 $R^1$  及び/又は  $R^2$  における置換基上に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体 (ジアステレオマー異性体、光学異性体) として存在しうるが、本発明はこれらのうちのいずれか1個の立体異性体またはその混合物のいずれをも含むものである。

#### 【0025】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネル遮断薬として知られているアパミンとの競合結合試験において、アパミンに対する優位な拮抗作用を示すことから、SKチャネル遮断薬として有用である。従って、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネルに関連する疾患の予防・治療、例えば、便秘症や過敏性腸症候群などの消化管運動機能不全、学習記憶障害、感情障害、アルツハイマー型痴呆症などの中枢性疾患、筋緊張性ジストロフィー、および睡眠時無呼吸症の予防・治療への適用が考えられる。

#### 【0026】

また、本発明の目的化合物 [I] は低毒性であり、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

#### 【0027】

本発明の目的化合物 [I] は、遊離の形でも、それらの薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸



塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

#### 【0028】

本発明の目的化合物 [I] もしくはその塩、又は合成中間体 [II] もしくはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

#### 【0029】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

#### 【0030】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約0.0001~1mg/kg、とりわけ約0.001~0.1mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.001~100mg/kg、とりわけ約0.01~10mg/kg程度とするのが好ましい。

#### 【0031】

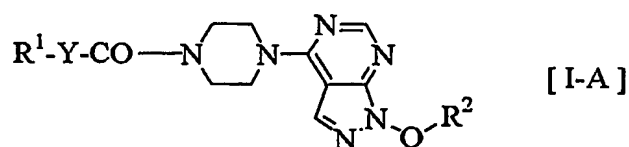
本発明によれば、一般式 [I] で示されるピラゾロピリミジン化合物は、下記の方法により製することができるが、これらに限定されるものではない。

(A法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、Zが-CO-である化合物、即ち、一般式 [I-A] :

#### 【0032】

【化9】





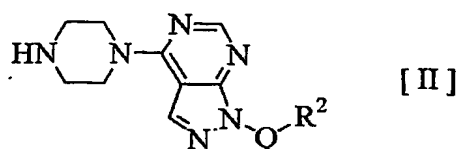
## 【0033】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式 [I I] :

## 【0034】

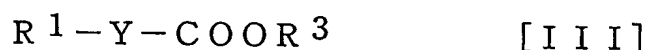
## 【化10】



## 【0035】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩と、一般式 [I I I] :



(式中、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させることにより製することができる。

## 【0036】

$R^3$  が水素原子である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、1, 2-ジメトキシエタン等があげられる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (WSC·HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジエチルシアノホスホネート (DEPC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、カルボニルジトリアゾール、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-



Carbodiimide)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ)、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (HATU)、ヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (HBTU)、ヘキサフルオロリン酸プロモトリスピロリジノホスホニウム (PyBroP)、テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (TBTU)、ヘキサクロロアンチモン酸クロロ-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (ACTU) 等があげられる。活性化剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、ヒドロキシフタルイミド (HOPht)、ペンタフルオロフェノール (Pfp-OH)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-6-スルホンアミドメチルポリスチレン (PS-HOBt) 等があげられる。塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-ウンデセン (DBU)、等があげられる。

#### 【0037】

上記本反応において、化合物 [II] の使用量は、化合物 [III] に対して 0.3~10 当量、好ましくは 0.5~2 当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物 [II] 又は [III] に対して 1~10 当量、好ましくは 1.5~4 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [II] 又は [III] に対して 1~10 当量、好ましくは 2~4 当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [II] 又は [III] に対して 1~10 当量、好ましくは 1.5~4 当量とすることができる。本反応は、-20~80℃、好ましくは 0~30℃で実施することができる。

#### 【0038】

なお、一般式 [III] において、R<sup>3</sup>が水素原子である場合、当該化合物を対応する酸ハライド又は混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、該反応性



誘導体を上記塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で化合物 [I I] と反応させることにより化合物 [I-A] を製することもできる。

#### 【0039】

また、一般式 [I I I] において、R<sup>3</sup> が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、該エステル化合物を常法の加水分解、塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等による酸分解、又は還元反応により対応するカルボン酸化合物に変換した後、当該カルボン酸化合物と化合物 [I I] とを上記と同様に処理することにより実施することもできる。

#### 【0040】

更に、R<sup>3</sup> が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で、化合物 [I I] と化合物 [I I I] とを直接反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等があげられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -ウンデセン (DBU)、ジメチルアミノピリジン (DMA P) 等があげられる。

#### 【0041】

上記本反応において、化合物 [I I I] の使用量は、化合物 [I I] に対して 0.3 ~ 10 当量、好ましくは 0.5 ~ 2 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [I I] 又は [I I I] に対して 1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 4 当量とすることができる。本反応は、25 ~ 150℃、好ましくは 60 ~ 100℃で実施することができる。

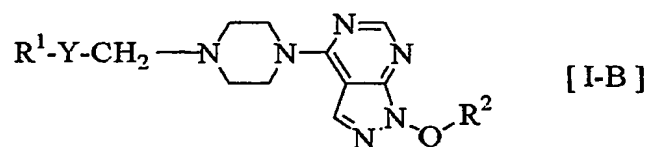
(B法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、Z が -CH<sub>2</sub>- で示される基である化合物、即ち、一般式 [I-B] :

#### 【0042】



## 【化 11】



## 【0043】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、化合物 [II] と一般式 [IV] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるアルデヒド化合物（低級アルカナルもしくはアリール低級アルカナル）とを還元剤の存在下で反応させることにより製することができる。

溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、酢酸等があげられる。還元剤としては、例えば、マクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンシアノボロヒドライド (MP-Cyanoborohydride)、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等があげられる。還元剤の使用量は、化合物 [II] に対して1~10当量、好ましくは1~4当量とすることができる。

## 【0044】

本反応は、-20~100℃、好ましくは0~40℃で実施することができる。

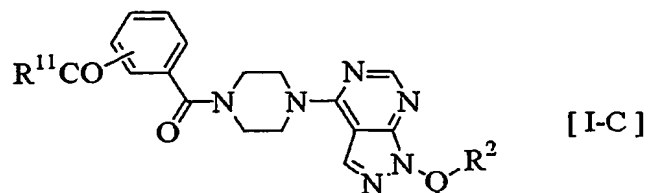
(C法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-C] :

## 【0045】



## 【化 12】



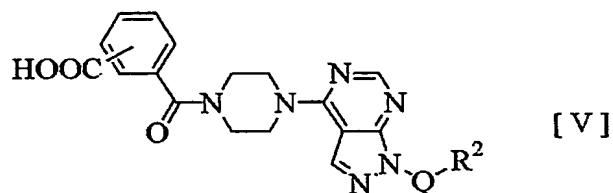
## 【0046】

(式中、 $R^{11}$ は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、例えば、一般式 [V] :

## 【0047】

## 【化 13】



## 【0048】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI] :



(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることにより製することもできる。

## 【0049】

本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒、縮合剤、活性化剤及び塩基としては、上記A法で例示された溶媒、縮合剤、活性化剤および塩基を適宜使用することができる。

## 【0050】



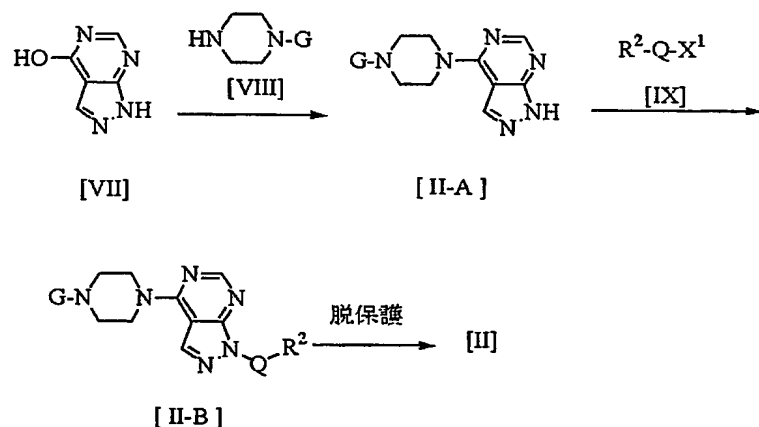
上記本反応において、化合物 [V] の使用量は、化合物 [VI] に対して 0.5～3 当量、好ましくは 1～2 当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して 1～10 当量、好ましくは 1.5～4 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して 1～10 当量、好ましくは 2～4 当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して 1～10 当量、好ましくは 1.5～4 当量とすることができる。本反応は、 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0\sim 30^{\circ}\text{C}$  で実施することができる。

### 【0051】

本発明の目的化合物 [I] の合成中間体である化合物 [II] は、例えば、WO 02/79189 号記載の方法に従い、次のようにして化合物 [VII] と化合物 [VIII] とを反応させて化合物 [II-A] を製し、さらに化合物 [IX] を反応させて化合物 [II-B] を製した後、常法により、当該化合物からアミノ基の保護基を除去することにより製することができる。

### 【0052】

#### 【化 14】



### 【0053】

(式中、Gはアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

上記化合物 [II-A] を製する反応は、溶媒の存在下又は非存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下で実施することができる。



。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、キシレン、クロロホルム等があげられる。活性化剤としては、例えば、ヘキサメチルジシラザン、N, O-ビストリメチルシリルアセトアミド、クロロトリメチルシラン等があげられる。添加剤としては、例えば、硫酸アンモニウム、クロロトリメチルシラン、トリエチルアミン塩酸塩、ピリジン塩酸塩、トリエチルアミン等があげられる。

上記化合物 [I I-B] は、一般式 [I X] :



(式中、 $X^1$  は水酸基もしくは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される低級アルカノールもしくは脱離基を有する低級アルキルとを脱水剤もしくは塩基の存在下で反応させることにより製することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン等があげられる。 $X^1$  が水酸基の場合、脱水剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエステルおよび3置換ホスフィンまたはホスホランの組み合わせ等、また、 $X^1$  が脱離基、例えば、ハロゲン基、低級アルキルスルホニルオキシ基もしくはアリールスルホニルオキシ基等の場合、塩基としては、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、水素化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、アルカリ金属低級アルコキシド、もしくはリチウムジイソプロピルアミド (LDA) 等があげられる。

#### 【0054】

更に、上記化合物 [I I-B] において、アミノ基の保護基Gとしては、例えば、ベンジル基、低級アルコキシカルボニル基等があげられ、これら保護基は慣用の方法により除去することができる。

#### 【0055】

本発明における中間体化合物 [V] は、例えば、化合物 [I I] と一般式 [X] :





( $R^1R^2$ は保護もしくはエステル化されたカルボキシル基で置換されたフェニル基を表す。)

で示される化合物又はその反応性誘導体(例えば、酸クロリドの如き対応酸ハライド等)とを反応させ、生成物から常法に従って保護基もしくはエステル残基を除去することにより得ることができる。

#### 【0056】

本発明の目的化合物 [I]、およびその合成中間体 [III] 又は [IV] は、上述の如くして得られる化合物の  $R^1$  上の置換基および/または  $R^2$  上の置換基を、目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよく、例えば、O-アルキル化反応、還元的アミノ化反応等を適用することにより製することができる。

#### 【0057】

上述の [A法] ~ [C法] 等の如くして得られる本発明の目的化合物 [I] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に公知の方法に従って行なえばよい。

#### 【0058】

なお、本発明において、低級アルキルまたは低級アルコキシとしては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数 1 ~ 4 のものが挙げられる。また、低級アルカノイルとしては、炭素数 2 ~ 7、とりわけ炭素数 2 ~ 5 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、シクロ低級アルキルとしては、炭素数 3 ~ 8、とりわけ炭素数 3 ~ 6 のものが挙げられる。低級アルケニルとしては、炭素数 2 ~ 8、とりわけ炭素数 2 ~ 4 のものが挙げられる。低級アルキレンとしては、炭素数 1 ~ 8、とりわけ炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。低級アルケノイルとしては、炭素数 3 ~ 8 の直鎖または分岐鎖アルケノイル基、とりわけ炭素数 3 ~ 6 の直鎖または分岐鎖アルケノイル基があげられる。ヘテロアリールとしては、窒素原子、硫黄原



子及び酸素原子から選ばれる少なくとも1個の異項原子を含有する炭素数5～14員のヘテロアリールがあげられ、とりわけ、少なくとも1個の窒素原子を異項原子として含有する5～10員の単環式もしくは二環式アリールがあげられる。

### 【0059】

#### 【実施例】

上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物の具体例（実施例）を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

#### 実施例1

4-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例11で得られる化合物)106mgのエタノール3mL溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液21 $\mu$ Lを加え、室温で終夜撹拌する。反応液に2規定塩酸42 $\mu$ Lを加えた後、濃縮して、粗生成カルボン酸化合物を得る。該化合物に塩化メチレン2mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩(WO02/79189記載の化合物)105mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール51.7mg、トリエチルアミン124.5 $\mu$ L、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩73.4mgを順次加え、室温で19時間撹拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて撹拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル;富士シリシアケミカル製、溶媒;酢酸エチル/クロロホルム=1:0~0:1)で精製することにより、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド(127mg、収率84%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 597 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 実施例2

トランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩酸塩(参



考例87(2)で得られる化合物) 26mgに塩化メチレン3.5mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩30mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの0.5M N,N-ジメチルホルムアミド溶液219 $\mu$ L、トリエチルアミン35.6 $\mu$ L、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン(P S-C a r b o d i i m i d e 0.94mmol/g; アルゴノートテクノロジー製) 310.4mgを順次加え、並列反応装置(Q u e s t 210; アルゴノートテクノロジー製)を用いて室温で24時間攪拌する。反応液にマクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカルボネート(M P-C a r b o n a t e 3.04mmol/g; アルゴノートテクノロジー製) 120mgを加えて室温で3時間攪拌する。反応液から液層を分離した後、樹脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を先の反応液とあわせて遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物は高速液体クロマトグラフィー(X T e r r a P r e p M S C18カラム; ウォータース製、溶媒; 10mM炭酸アンモニウム/メタノール=1:1~5:95)で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(27mg、収率71%)をアモルファス固体として得る。

MS (A P C I) m/z; 518 [M+H]<sup>+</sup>

I R (N u j o l) c m<sup>-1</sup>; 1634、1596、1555、1459。

### 実施例3

4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸1塩酸塩(参考例78(2)で得られる化合物) 66mgに塩化メチレン2mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩100mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール49.3mg、トリエチルアミン118.6 $\mu$ L、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩70mgを順次加え、室温で17時間攪拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加え



て攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／クロロホルム＝1：0～0：1）で精製することにより、N-[2-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェノキシ]エチル]-ジメチルアミン（103 mg、収率6.9%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 530 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 実施例4

(1) 1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン2塩酸塩2 g、トリエチルアミン2.18 mLの塩化メチレン20 mL懸濁液に、氷冷下テレフタル酸モノメチルクロリド970 mgの塩化メチレン10 mL溶液を滴下し、室温で1日攪拌する。反応液に水を加えて30分攪拌、静置後、塩化メチレン層を分離し、水層をクロロホルムで抽出して先の塩化メチレン層に合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮する。得られる粗生成物はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（バイオタージFlash 40M、酢酸エチル／ヘキサン＝1：1）で精製することにより、4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]安息香酸メチル（2.4 g、収率98%）をアモルファス固体として得る。MS (APCI)  $m/z$ ; 501 (M+H)<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物2.4 gのエタノール／テトラヒドロフラン（1：1、25 mL）の懸濁液に10%水酸化ナトリウム水溶液10 mLを滴下し、室温で19時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、10%クエン酸水溶液で中和した後、クロロホルムで2回抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。得られる粗生成カルボン酸化合物50 mg、N,N-ジエチルエチレンジアミン35.8 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの0.5 M N,N-ジメチルホルムアミド溶液308  $\mu$ L、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン（PS-Carbodiimide 0.94 mmol/g）328 mgを順次



加え、並列反応装置 (Quest 210) を用い、室温で 24 時間攪拌する。反応液にマクロポラス トリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート (MP-Carbonate 3.04 mmol/g) 120 mg を加えて室温で 1 時間攪拌後、液層を分離し、樹脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を上記反応液とあわせて濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (XTerra PrepMS C18 カラム、溶媒; 10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール = 80:20 ~ 5:95) で精製することにより N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-[[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンズアミド (15.6 mg、収率 19%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 585 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記 (1) で得られる化合物をエタノール 1 mL に溶解し、2 規定塩酸 16  $\mu$ L 加えた後、溶媒を留去し、残渣を水に溶解後、凍結乾燥することにより、N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-[[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンズアミド・塩酸塩をアモルファス粉末として得る。

MS (APCI) m/z; 585 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 実施例 5

(1) 参考例 1 (3) で得られる化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、3-ジメチルアミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[4-[[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]プロピオンアミドをアモルファス固体として得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 131 mg とフマル酸 24.2 mg との混合物を水に溶解した後、凍結乾燥することにより、3-ジメチルアミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[4-[[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]プロピオンアミド・フマル酸塩を粉末として得



る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 628  $[M+H]^+$ 。

#### 実施例 6

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-ホルミルフェニル)カルバミン酸2-メトキシエチル(参考例97で得られる)90mgにテトラヒドロフラン1.5mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-(1-ピペラジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩100mg、トリエチルアミン90 $\mu$ L、酢酸73 $\mu$ L、マクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンシアノボロヒドリド(MP-Cyanoborohydride 2.04mmol/g; アルゴノートテクノロジー製)を順次加え、並列反応装置(MiniBlock; メトラートレド製)を用いて、室温で18時間振とうする。反応液を分離し、樹脂残渣をテトラヒドロフランで3回洗浄し、該洗浄液と前記反応液とを合わせて濃縮する。得られる組成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル/クロロホルム=1:0~0:1)で精製することにより、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]フェニル]カルバミン酸2-メトキシエチル(159mg、収率38%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 617  $[M+H]^+$ 。

#### 実施例 7~83

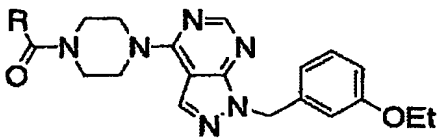
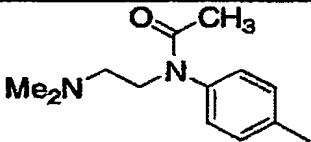
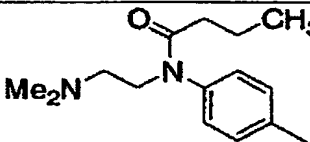
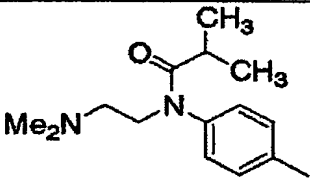
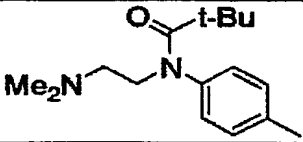
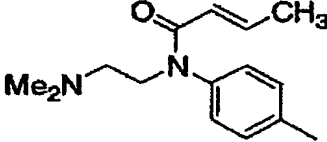
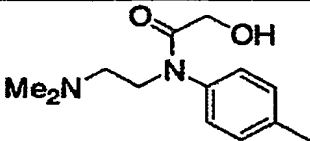
対応原料化合物を実施例1、或いは実施例1及び実施例4(2)と同様に処理することにより、下記第1表記載の化合物を得る。

【0060】



【表1】

第1表 (その1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
7*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
8*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
9*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
10*		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
11*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] <sup>+</sup>
12*		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

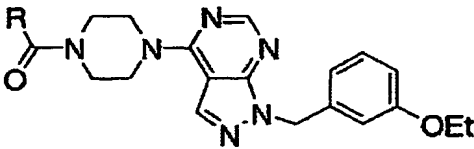
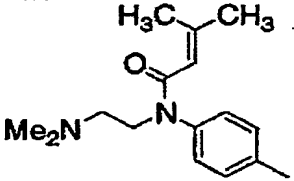
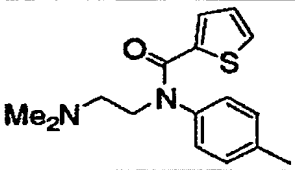
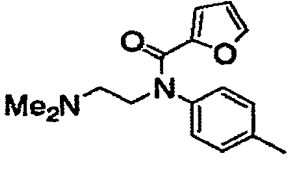
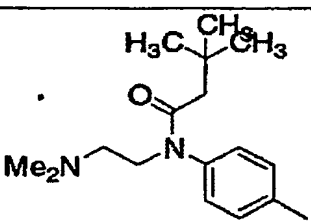
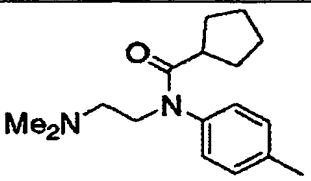
Me: メチル基、Et: エチル基、t-Bu: tert-ブチル基

【0061】



【表 2】

第 1 表 (その 2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
13*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>
14		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] <sup>+</sup>
15		アモルファス固体 MS(APCI)623[M+H] <sup>+</sup>
16*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
17*		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

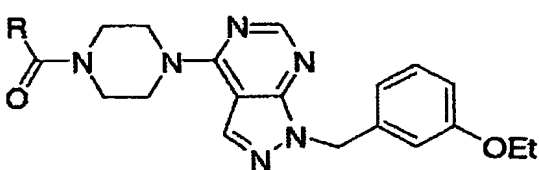
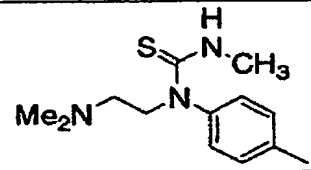
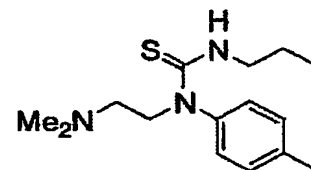
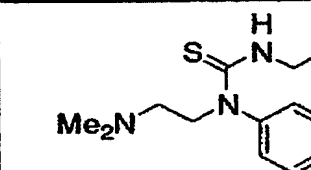
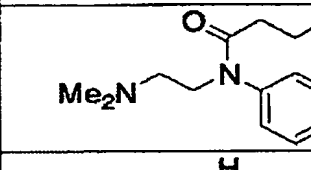
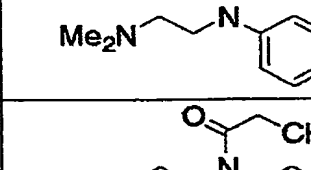
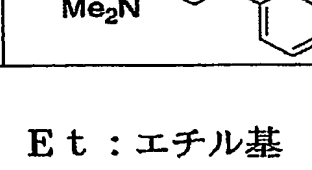
Me: メチル基、Et: エチル基

【0062】



【表 3】

第 1 表 (その 3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
18*		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] <sup>+</sup>
19*		アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H] <sup>+</sup>
20*		アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H] <sup>+</sup>
21		アモルファス固体 MS(APCI)656[M+H] <sup>+</sup>
22		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
23		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

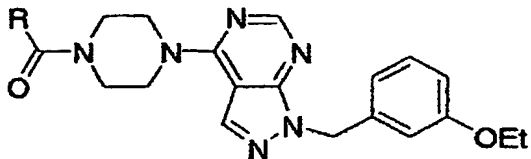
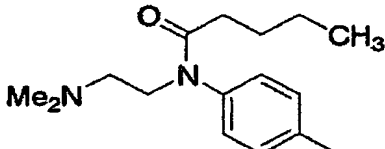
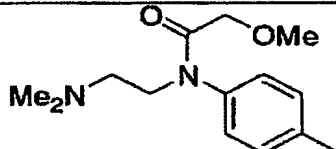
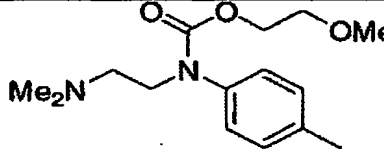
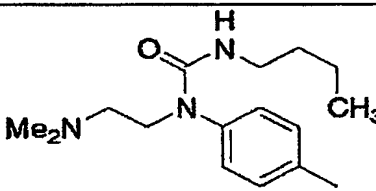
Me: メチル基、Et: エチル基

【0063】



【表 4】

第 1 表 (その 4)

		
実施例番号	R	物理恒数等
24		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
25		アモルファス固体 MS(APCI)601[M+H] <sup>+</sup>
26		アモルファス固体 MS(APCI)631[M+H] <sup>+</sup>
27		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H] <sup>+</sup>

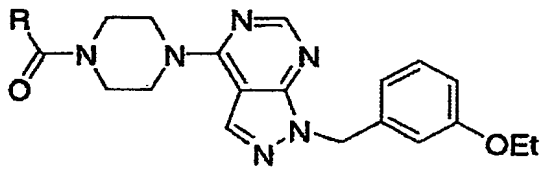
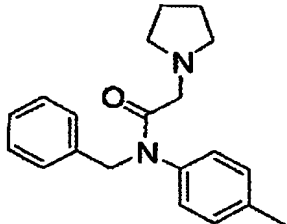
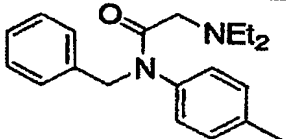
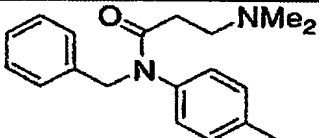
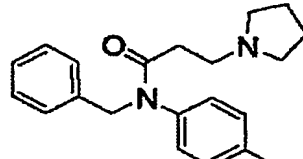
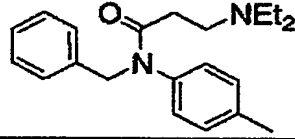
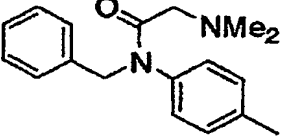
Me: メチル基、Et: エチル基

【0064】



【表 5】

第 1 表 (その 5)

		
実施例番号	R	物理恒数等
28*		アモルファス固体 MS(APCI)659[M+H] <sup>+</sup>
29*		アモルファス固体 MS(APCI)661[M+H] <sup>+</sup>
30*		アモルファス固体 MS(APCI)647[M+H] <sup>+</sup>
31*		アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H] <sup>+</sup>
32*		アモルファス固体 MS(APCI)675[M+H] <sup>+</sup>
33*		アモルファス固体 MS(APCI)633[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

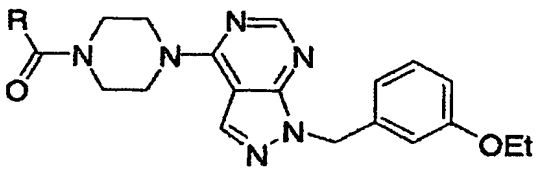
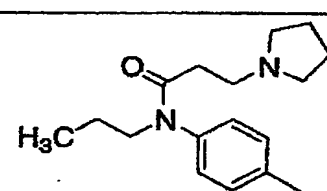
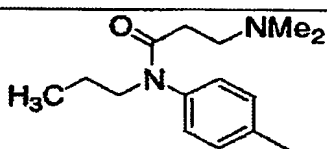
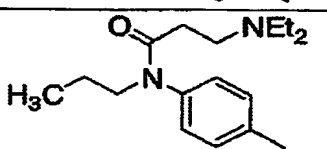
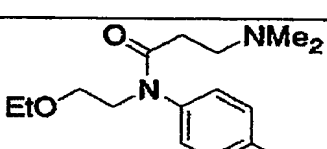
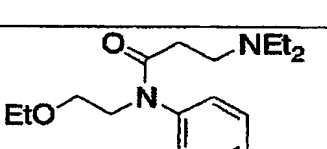
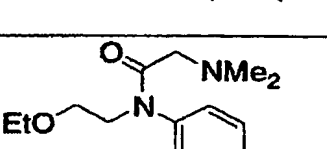
Me: メチル基、Et: エチル基

【0065】



【表6】

第1表 (その6)

		
実施例番号	R	物理恒数等
34*		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] <sup>+</sup>
35*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
36*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
37		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] <sup>+</sup>
38		アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H] <sup>+</sup>
39		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

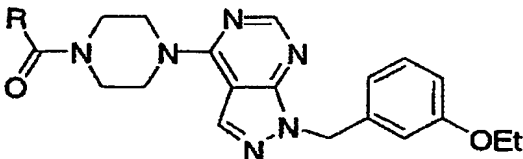
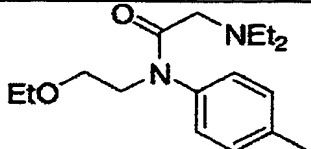
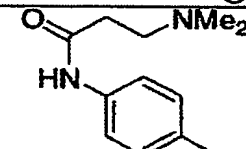
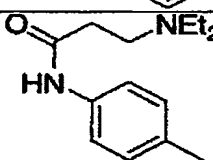
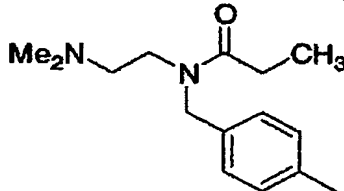
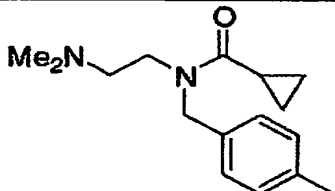
Me: メチル基、Et: エチル基

【0066】



【表 7】

第 1 表 (その 7)

		
実施例番号	R	物理恒数等
40		アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H] <sup>+</sup>
41		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
42		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
43		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
44		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>

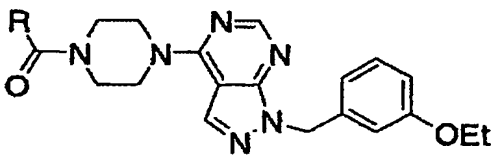
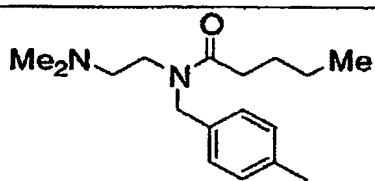
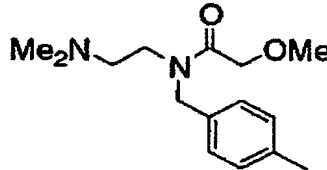
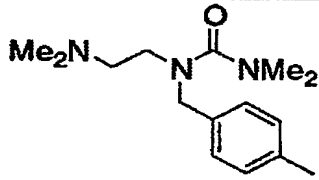
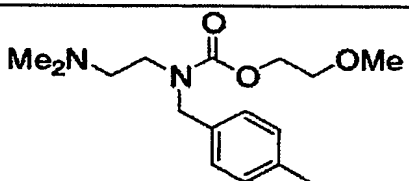
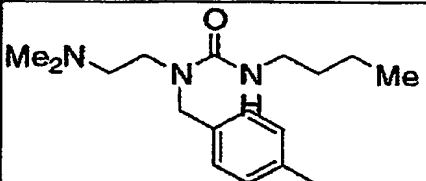
Me : メチル基、Et : エチル基

【0067】



【表 8】

第 1 表 (その 8)

		
実施例番号	R	物理恒数等
45		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
46		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] <sup>+</sup>
47		アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H] <sup>+</sup>
48		アモルファス固体 MS(APCI)645[M+H] <sup>+</sup>
49		アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H] <sup>+</sup>

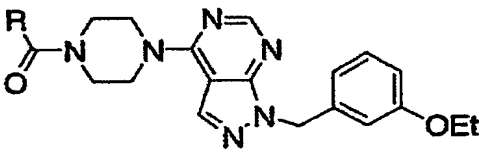
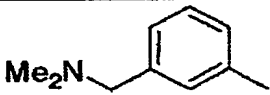
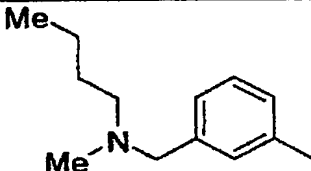
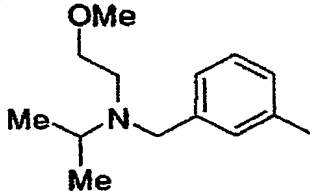
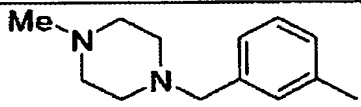
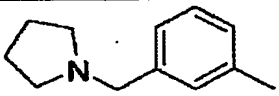
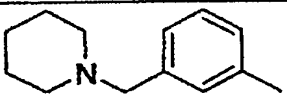
Me : メチル基、Et : エチル基

【0068】



【表 9】

第 1 表 (その 9)

		
実施例番号	R	物理恒数等
50		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H] <sup>+</sup>
51		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
52		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
53		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H] <sup>+</sup>
54		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] <sup>+</sup>
55		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>

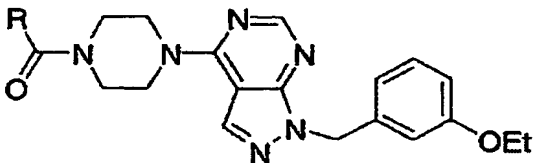
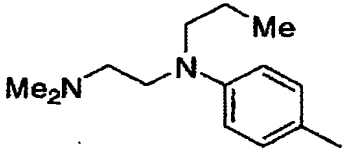
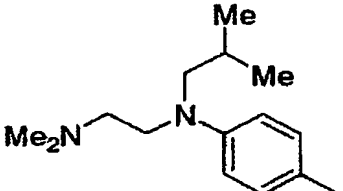
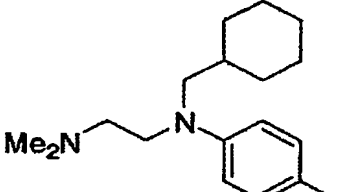
Me: メチル基、Et: エチル基

【0069】



【表10】

第1表 (その10)

		
実施例番号	R	物理恒数等
56		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
57		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
58		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] <sup>+</sup>

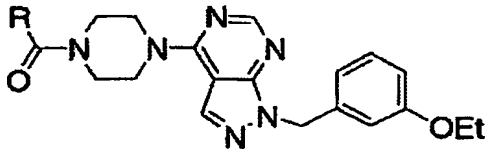
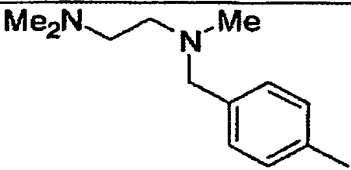
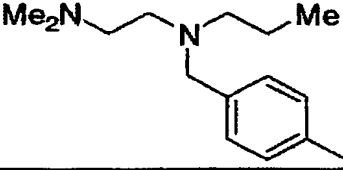
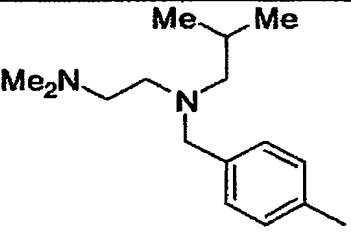
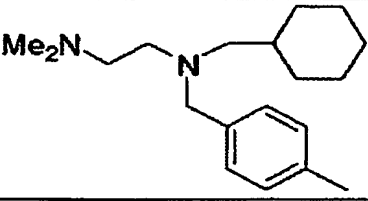
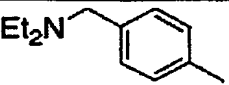
Me:メチル基、Et:エチル基

【0070】



【表11】

第1表 (その11)

		
実施例番号	R	物理恒数等
59		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
60		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
61		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
62		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] <sup>+</sup>
63		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H] <sup>+</sup>

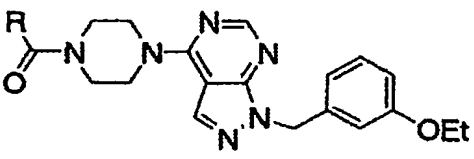
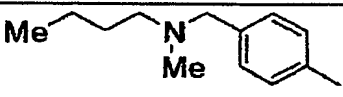
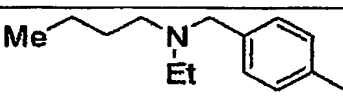
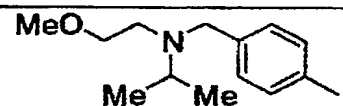

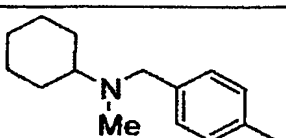
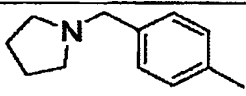
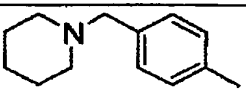
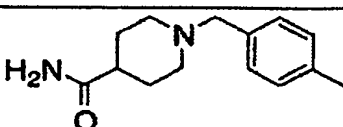
Me : メチル基、Et : エチル基

【0071】



【表 12】

第 1 表 (その 12)

		
実施例番号	R	物理恒数等
64		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
65		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
66		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
67		アモルファス固体 MS(APCI)590[M+H] <sup>+</sup>
68		アモルファス固体 MS(APCI)568[M+H] <sup>+</sup>
69		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] <sup>+</sup>
70		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
71		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>

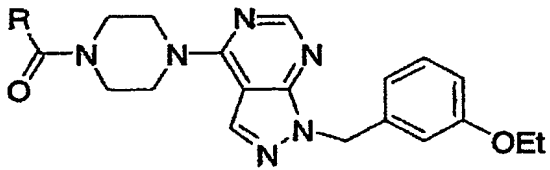
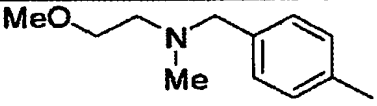
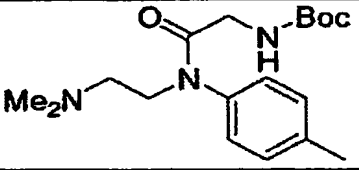
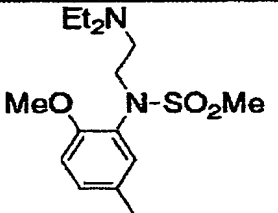
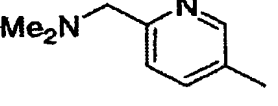
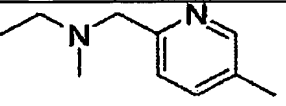
Me: メチル基、Et: エチル基

【0072】



【表13】

第1表 (その13)

		
実施例番号	R	物理恒数等
72		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>
73		アモルファス固体 MS(APCI)686[M+H] <sup>+</sup>
74		アモルファス固体 MS(APCI) 665[M+H] <sup>+</sup>
75		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H] <sup>+</sup>
76*		アモルファス固体 MS(APCI)515[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

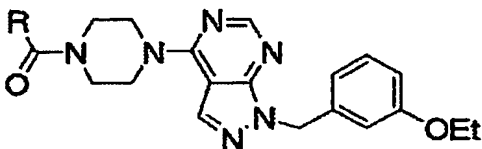
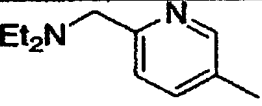
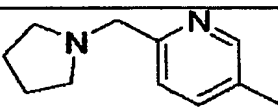
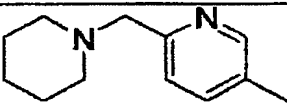
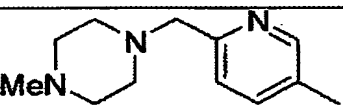
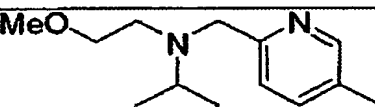
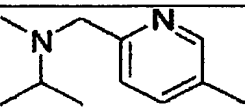
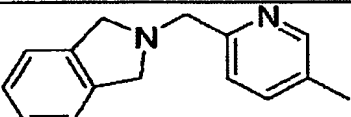
Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0073】



【表 14】

第 1 表 (その 14)

		
実施例番号	R	物理恒数等
77*		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
78*		アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H] <sup>+</sup>
79*		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] <sup>+</sup>
80*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
81*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
82*		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
83*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0074】

実施例 84～92

対応原料化合物を実施例 2 と同様に処理することにより、下記第 2 表記載の化

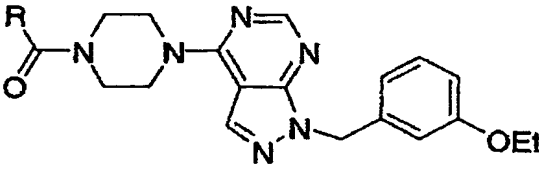
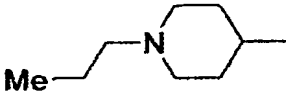
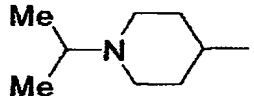
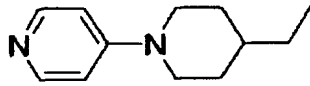
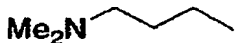
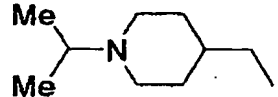


合物を得る。

【0075】

【表15】

第2表 (その1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
84		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>
85		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>
86		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] <sup>+</sup>
87		アモルファス固体 MS(APCI)452[M+H] <sup>+</sup>
88		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>

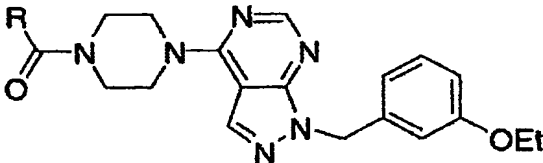
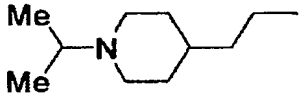
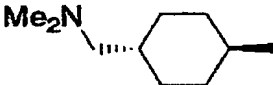
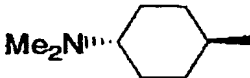
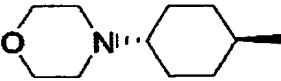
Me: メチル基、Et: エチル基

【0076】



【表 16】

第 2 表 (その 2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
89		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] <sup>+</sup>
90		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
91		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>
92		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0077】

実施例 93 ~ 129

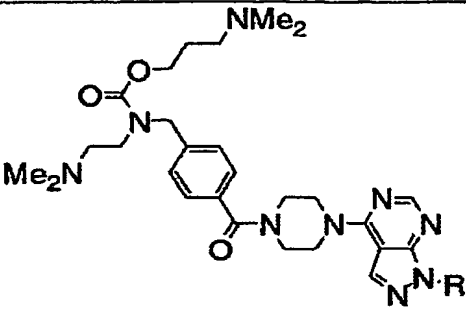
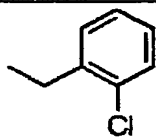
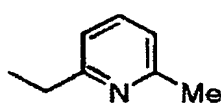
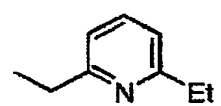
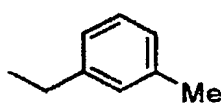
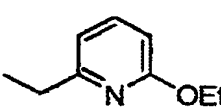
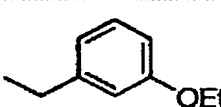
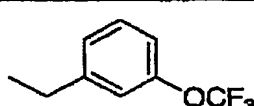
対応原料化合物を実施例 3、或いは実施例 3 及び実施例 5 (2) と同様に処理することにより、下記第 3 表記載の化合物を得る。

【0078】



【表 17】

第3表 (その1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
93*		アモルファス固体 MS(APCI)662[M+H] <sup>+</sup>
94*		アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H] <sup>+</sup>
95*		アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H] <sup>+</sup>
96*		アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H] <sup>+</sup>
97*		アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H] <sup>+</sup>
98*		アモルファス固体 MS(APCI)672[M+H] <sup>+</sup>
99*		アモルファス固体 MS(APCI)712[M+H] <sup>+</sup>

\*: フマル酸塩

Me: メチル基、

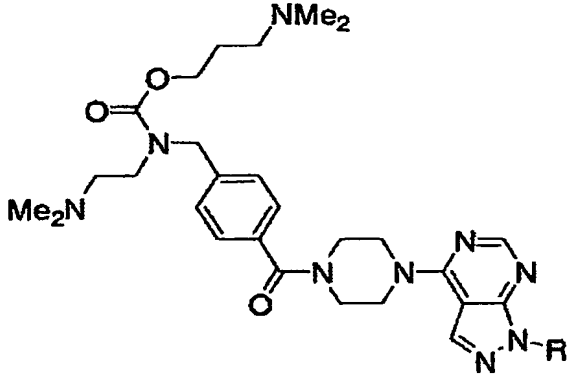
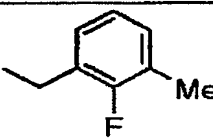
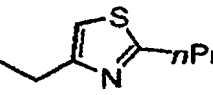
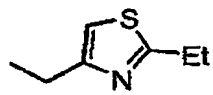
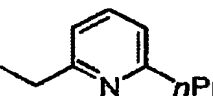
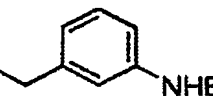
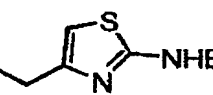
Et: エチル基

【0079】



【表 18】

第3表 (その2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
100*		アモルファス固体 MS(APCI)660[M+H] <sup>+</sup>
101*		アモルファス固体 MS(APCI)677[M+H] <sup>+</sup>
102*		アモルファス固体 MS(APCI)663[M+H] <sup>+</sup>
103*		アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H] <sup>+</sup>
104*		アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H] <sup>+</sup>
105*		アモルファス固体 MS(APCI)678[M+H] <sup>+</sup>

\*: フマル酸塩

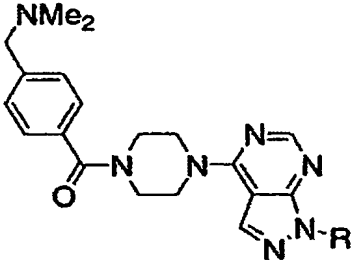
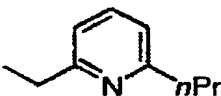
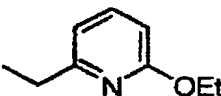
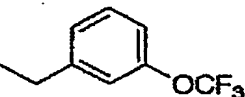
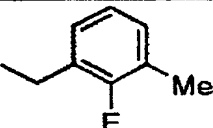
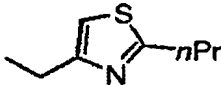
Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0080】



【表 19】

第 3 表 (その 3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
106		アモルファス固体 MS(APCI)499[M+H] <sup>+</sup>
107		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H] <sup>+</sup>
108		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
109		アモルファス固体 MS(APCI)488[M+H] <sup>+</sup>
110		アモルファス固体 MS(APCI)505[M+H] <sup>+</sup>

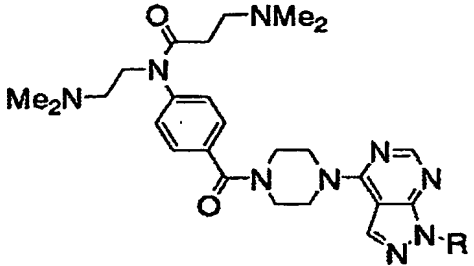
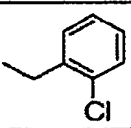
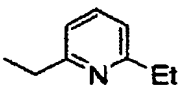
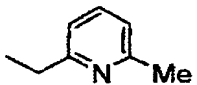
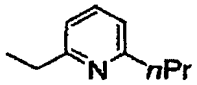
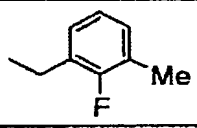
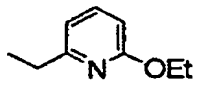
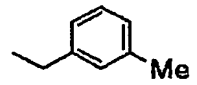
Me : メチル基、Et : エチル基、nPr : n-プロピル基

【0081】



【表 20】

第 3 表 (その 4)

		
実施例番号	R	物理恒数等
111*		アモルファス固体 MS(APCI)618[M+H] <sup>+</sup>
112*		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
113*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
114*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
115*		アモルファス固体 MS(APCI)616[M+H] <sup>+</sup>
116*		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] <sup>+</sup>
117*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>

\*: フマル酸塩

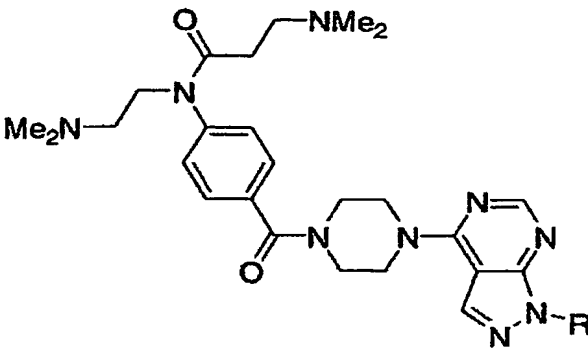
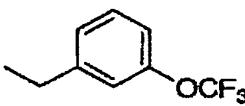
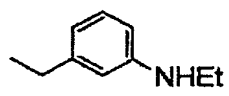
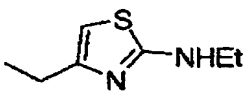
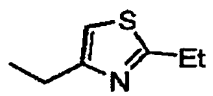
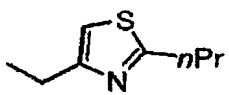
Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0082】



【表 21】

第3表 (その5)

		
実施例番号	R	物理恒数等
118*		アモルファス固体 MS(APCI)668[M+H] <sup>+</sup>
119*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
120*		アモルファス固体 MS(APCI)634[M+H] <sup>+</sup>
121*		アモルファス固体 MS(APCI)619[M+H] <sup>+</sup>
122*		アモルファス固体 MS(APCI)633[M+H] <sup>+</sup>

\*: フマル酸塩

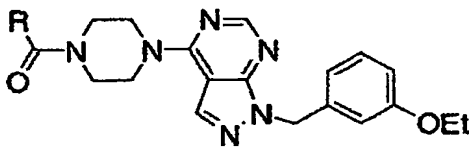
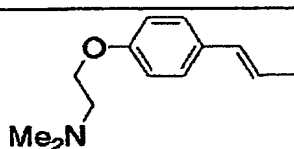
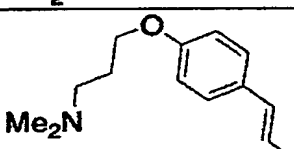
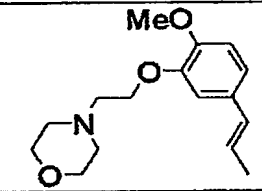
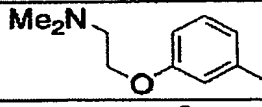
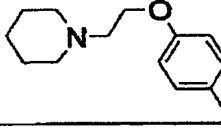
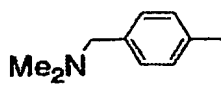
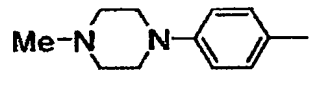
Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0083】



【表 22】

第3表 (その6)

		
実施例番号	R	物理恒数等
123		アモルファス固体 MS(APCI) 556[M+H] <sup>+</sup>
124		アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H] <sup>+</sup>
125		アモルファス固体 MS(APCI) 628[M+H] <sup>+</sup>
126		アモルファス固体 MS(APCI) 530[M+H] <sup>+</sup>
127		アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H] <sup>+</sup>
128		アモルファス固体 MS(APCI) 500[M+H] <sup>+</sup>
129		アモルファス固体 MS(APCI) 541[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0084】

実施例 130～133

対応原料化合物を実施例 4 及び実施例 5 (2) と同様に処理することにより、

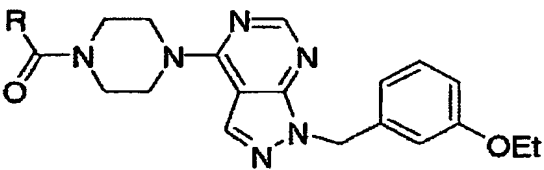
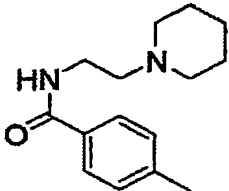
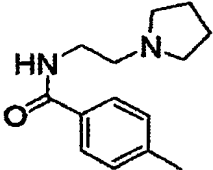
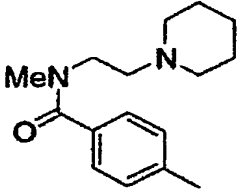
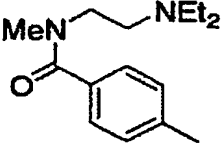


下記第 4 表記載の化合物を得る。

【0085】

【表 23】

第 4 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
130*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] <sup>+</sup>
131*		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>
132*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>
133*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>

\* : 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0086】

実施例 134 ~ 139

対応原料化合物を実施例 6 と同様に処理することにより、下記第 5 表記載の化

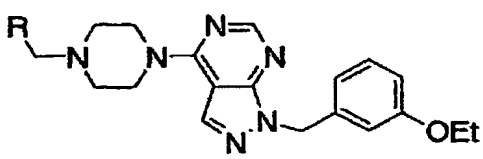
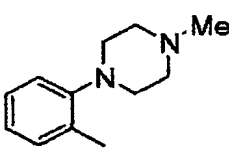
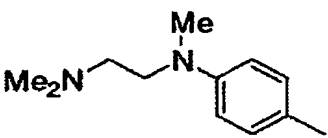
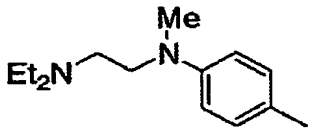
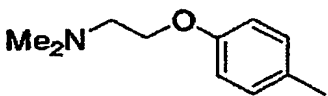
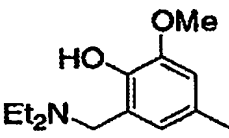
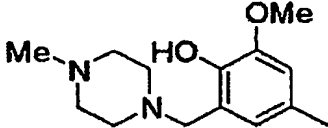


合物を得る。

【0087】

【表 24】

第5表

		
実施例番号	R	物理恒数等
134		アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H] <sup>+</sup>
135		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
136		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
137		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] <sup>+</sup>
138		アモルファス固体 MS(APCI)560[M+H] <sup>+</sup>
139		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0088】



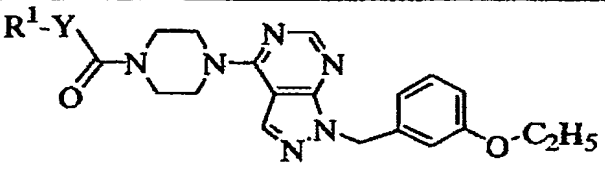
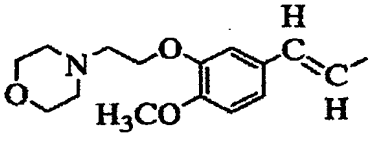
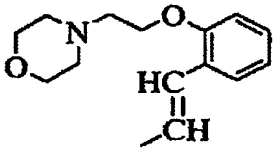
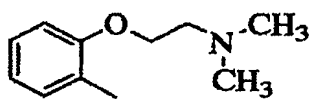
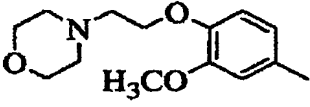
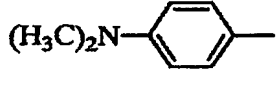
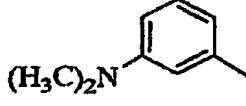
## 実施例 140～181

対応原料化合物を前記実施例 1～6 のいずれかと同様に処理することにより、  
下記第 6 表記載の化合物を得る。

【0089】

【表 25】

第 6 表 (その 1)

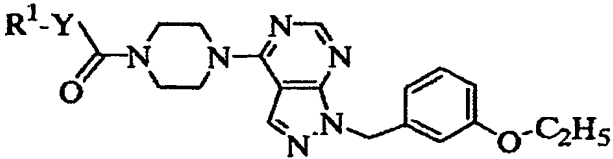
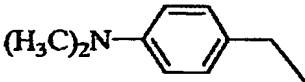
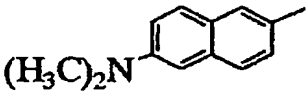
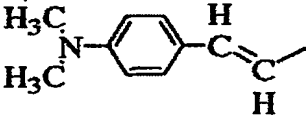
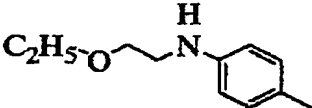
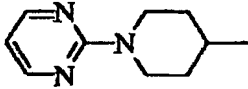
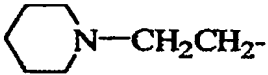
		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物性値等
140		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H]⁺
141		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H]⁺
142		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H]⁺
143		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H]⁺
144		アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H]⁺
145		アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H]⁺



【0090】

【表 26】

第 6 表 (その 2)

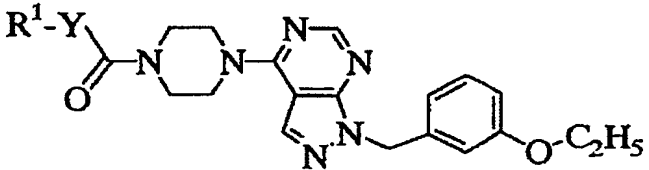
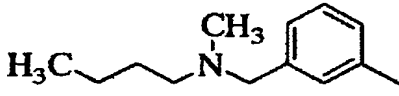
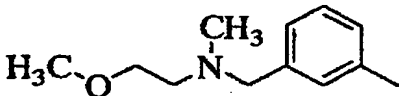
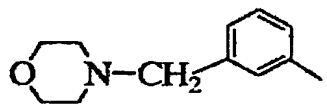
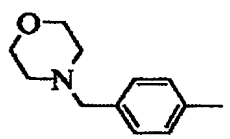
		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物性値等
146		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H] <sup>+</sup>
147		アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H] <sup>+</sup>
148		アモルファス固体 MS(APCI)512[M+H] <sup>+</sup>
149		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] <sup>+</sup>
150		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H] <sup>+</sup>
151		無色液体 MS(APCI)478[M+H] <sup>+</sup>

【0091】



【表 27】

第 6 表 (その 3)

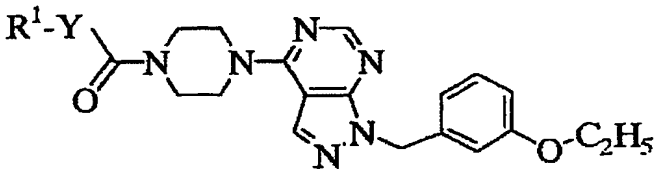
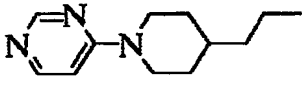
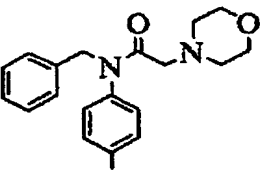
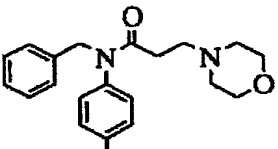
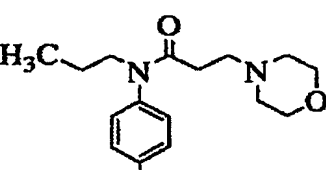
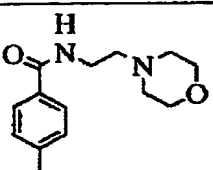
		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物性値等
152		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
153		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>
154		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
155		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>

【0092】



【表 28】

第 6 表 (その 4)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物性値等
156		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
157		無色液体 MS(APCI)675[M+H] <sup>+</sup>
158		アモルファス固体 MS(APCI)689[M+H] <sup>+</sup>
159		無色液体 MS(APCI)641[M+H] <sup>+</sup>
160*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>

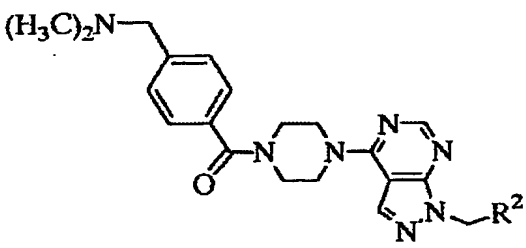
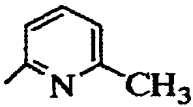
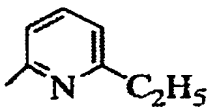
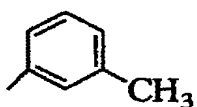
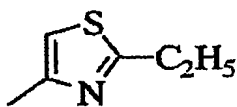
\*: 塩酸塩

【0093】



【表 29】

第 6 表 (その 5)

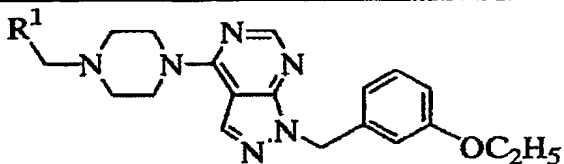
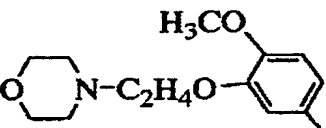
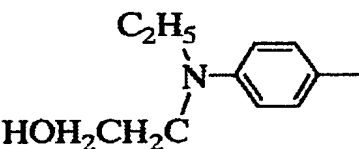
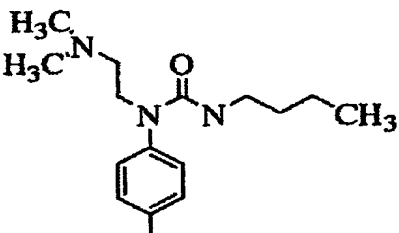
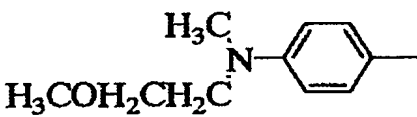
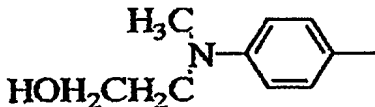
		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物性値等
161		アモルファス固体 MS(APCI)471[M+H] <sup>+</sup>
162		アモルファス固体 MS(APCI)485[M+H] <sup>+</sup>
163		アモルファス固体 MS(APCI)470[M+H] <sup>+</sup>
164		アモルファス固体 MS(APCI)491[M+H] <sup>+</sup>

【0094】



【表 30】

第 6 表 (その 6)

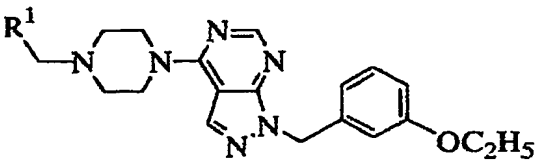
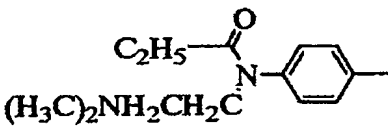
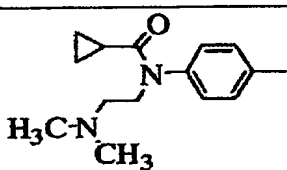
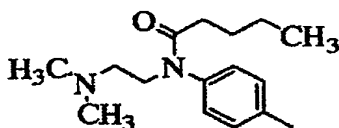
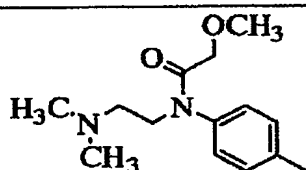
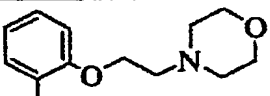
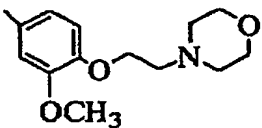
		
実施例番号	R¹	物性値等
165		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H]⁺
166		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H]⁺
167		アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H]⁺
168		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H]⁺
169		アモルファス固体 MS(APCI)502[M+H]⁺

【0095】



【表 31】

第6表 (その7)

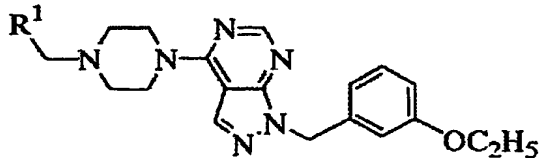
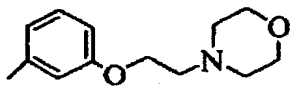
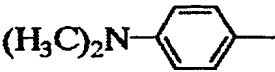
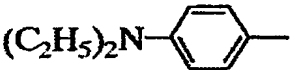
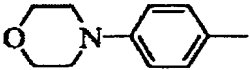
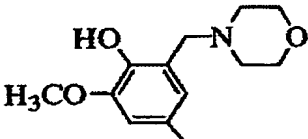
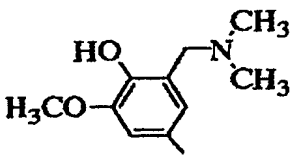
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物性値等
170		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
171		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>
172		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
173		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>
174		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
175		アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H] <sup>+</sup>

【0096】



【表 3 2】

第 6 表 (その 8)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物性値等
176		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
177		アモルファス固体 MS(APCI)472[M+H] <sup>+</sup>
178		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H] <sup>+</sup>
179		アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H] <sup>+</sup>
180		アモルファス固体 MS(APCI)574[M+H] <sup>+</sup>
181		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] <sup>+</sup>

【0097】

## 参考例 1

(1) アルゴン雰囲気下、4-フルオロ安息香酸エチル 20 g、N, N-ジメチルエチレンジアミン 20 g、炭酸カリウム 32.9 g のジメチルスルホキシド 2



00 mL 混合液を 3 日間 80℃ で攪拌後、室温に放冷して酢酸エチルと水を加えて攪拌する。混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した後、有機層から 10% 塩酸で塩基性成分のみを水層に抽出する。水層を酢酸エチルで洗浄、水層を 10% 水酸化ナトリウムで中和後、酢酸エチルで 3 回抽出し、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物は NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8：1～4：1）で精製することにより、4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル（12.45 g、収率 44%）を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 237 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル 5 g、ピリジン 10 mL の塩化メチレン 20 mL 溶液に、氷冷下、塩化アクリロイル 2.55 mL を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Flash 40M；バイオタージ製、クロロホルム／メタノール＝1：0～50：1）で精製することにより、4-[アクリロイル-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]安息香酸エチル（1.62 g、収率 26%）を赤色油状物として得る。

(3) 上記 (2) で得られる 4-[アクリロイル-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]安息香酸エチル 1.62 g、50% ジメチルアミン水溶液 5 mL のアセトニトリル 20 mL 混合液を室温で 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Flash 40M、クロロホルム／メタノール＝1：0～50：1～クロロホルム／メタノール／アンモニア水＝25：1：0.1）で精製することにより、4-[(N,N-ジメチル-β-アラニル)-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル（1.78 g、収率 95%）を赤色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 336 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 2～10

対応原料化合物を参考例 1 と同様に処理することにより、下記第 7 表記載の化





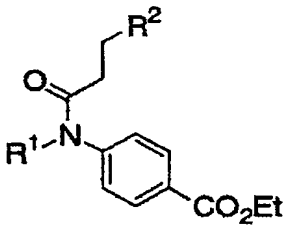



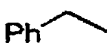




合物を得る。

【 0 0 9 8 】



【表 33】

第 7 表

			
参考例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	物理恒数等
2		NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)364[M+H] <sup>+</sup>
3		NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)337[M+H] <sup>+</sup>
4		NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)365[M+H] <sup>+</sup>
5		NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)355[M+H] <sup>+</sup>
6		NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)383[M+H] <sup>+</sup>
7			油状物 MS(APCI)381[M+H] <sup>+</sup>
8	nPr	NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)307[M+H] <sup>+</sup>
9	nPr	NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)335[M+H] <sup>+</sup>
10	nPr		油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基、  
nPr : n-プロピル基、Ph : フェニル基

【0099】



## 参考例11

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物)200mg、塩化シクロプロパンカルボニル115 $\mu$ Lの塩化メチレン4mL溶液に、氷冷下、ピリジン137 $\mu$ Lを滴下し、室温で23時間攪拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて攪拌後、クロロホルムで抽出し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(HI-FLASHカラム;山善製、溶媒;クロロホルム/メタノール=1:0~89:11)で精製することにより、4-[N-(シクロプロピルカルボニル)[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(209mg、収率81%)を黄色油状物として得る。

MS(APCI)m/z;305[M+H]<sup>+</sup>。

## 参考例12~26

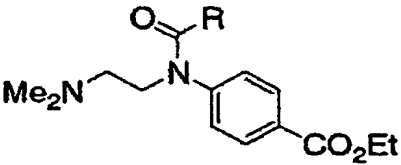





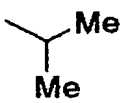
対応原料化合物を参考例11と同様に処理することにより、下記第8表記載の化合物を得る。

【0100】



【表 34】

第 8 表 (その 1)

		
参考例番号	R	物理恒数等
12	 Me	油状物 MS(APCI)293[M+H] <sup>+</sup>
13	 Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>
14	 OMe	油状物 MS(APCI)309[M+H] <sup>+</sup>
15	 OMe	油状物 MS(APCI)339[M+H] <sup>+</sup>
16	-Me	油状物 MS(APCI)279[M+H] <sup>+</sup>
17	 Me	油状物 MS(APCI)307[M+H] <sup>+</sup>
18	 Me Me	油状物 MS(APCI)307[M+H] <sup>+</sup>
19	t-Bu-	油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>

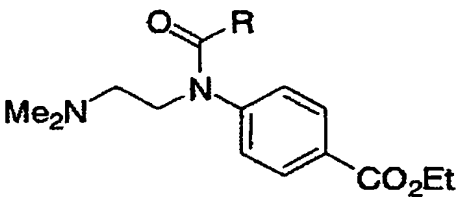

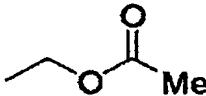
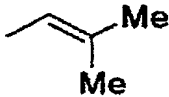
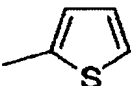
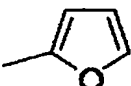

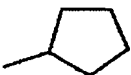
Me: メチル基、Et: エチル基、t-Bu: tert-ブチル基

【0101】



【表 35】

第 8 表 (その 2)

		
参考例番号	-R	物理恒数等
20		油状物 MS(APCI)305[M+H] <sup>+</sup>
21		油状物 MS(APCI)337[M+H] <sup>+</sup>
22		油状物 MS(APCI)319[M+H] <sup>+</sup>
23		油状物 MS(APCI)347[M+H] <sup>+</sup>
24		アモルファス固体 MS(APCI)331[M+H] <sup>+</sup>
25		油状物 MS(APCI)335[M+H] <sup>+</sup>
26		油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、  
t-Bu: tert-ブチル基

【0102】



## 参考例 27

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 200 mg、イソシアン酸 n-ブチル 143  $\mu$ L の塩化メチレン 4 mL 溶液を室温で 23 時間攪拌後、イソシアン酸 n-ブチル 143  $\mu$ L を追加して 50  $^{\circ}$ C で 17 時間加熱攪拌する。反応液を濃縮後、得られる粗生成物をゲルパーミエーションクロマトグラフィー(JAI GEL-H カラム、クロロホルム)で精製することにより、4-[N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(179 mg、収率 63%)を黄色樹脂として得る。

MS (APCI) m/z ; 336 [M+H]<sup>+</sup>。

## 参考例 28~30

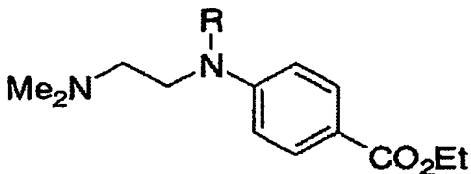
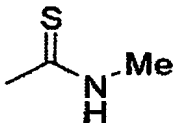
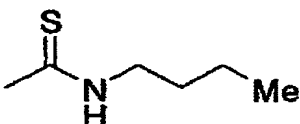
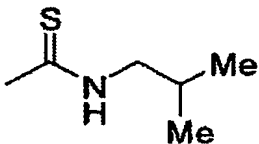
対応原料化合物を参考例 27 と同様に処理することにより、下記第 9 表記載の化合物を得る。

【0103】



【表 36】

第 9 表

		
参考例番号	-R	物理恒数等
28		油状物 MS(APCI)310[M+H] <sup>+</sup>
29		油状物 MS(APCI)352[M+H] <sup>+</sup>
30		油状物 MS(APCI)352[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0104】

## 参考例 31

4-ベンジルアミノ安息香酸エチル 1.5 g の塩化メチレン 15 mL 溶液に氷冷下、塩化クロロアセチル 0.56 mL、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1.54 mL を順次滴下し、1 時間攪拌する。同温でジエチルアミン 3 mL を加えて室温まで自然昇温し、12 時間攪拌する。反応液に水 10 mL を加えて有機層を分離した後に、水層をクロロホルム 5 mL で抽出し、先の有機層と合わせて濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1 ~ 3 : 1）で精製することにより、4-



N-ベンジル (N, N-ジエチルグリシル) アミノ] 安息香酸エチル (2.0 g、収率 92%) を褐色液体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 369  $[M+H]^+$ 。

参考例 32~35

対応原料化合物を参考例 31 と同様に処理することにより、下記第 10 表記載の化合物を得る。

【0105】

【表 37】

第 10 表

参考例番号	$R^1$	$R^2$	物理恒数等
32	$\text{EtO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NMe}_2$	油状物 MS(APCI)323 $[M+H]^+$
33	$\text{EtO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NEt}_2$	油状物 MS(APCI)351 $[M+H]^+$
34	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NMe}_2$	油状物 MS(APCI)341 $[M+H]^+$
35	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		油状物 MS(APCI)367 $[M+H]^+$

Me: メチル基、Et: エチル基、Ph: フェニル基

【0106】

参考例 36

(1) 4-ホルミル安息香酸メチル 25 g の塩化メチレン 250 ml 溶液に、N, N-ジメチルエチレンジアミン 67 g、酢酸 87 ml、トリアセトキシ水素化



ホウ素ナトリウム 50.6 g を順次加え、室温で終夜撹拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去すると 4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (31.9 g、収率 89%) を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 237 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) クロロギ酸 p-ニトロフェニル 18.1 g の塩化メチレン 300 mL 溶液に、3-(ジメチルアミノ)プロパノール 14.2 mL を滴下し室温で 4 時間撹拌後、4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル 13.7 g、トリエチルアミン 25 mL を順次加え、室温で 1 日撹拌する。反応溶液を飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物は NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NH シリカゲル、溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン = 1:1) で精製することにより、4-[[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル][[3-(ジメチルアミノ)プロピルオキシ]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (7.97 g、収率 38%) を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 366 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 37

4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (参考例 36 (1) で得られる化合物) 200 mg の塩化メチレン 4 mL の溶液にプロピオン酸クロリド 110  $\mu$ L を加え、氷冷下ピリジン 137  $\mu$ L を滴下し、室温 4 時間撹拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて撹拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗成生物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100:0 ~ 90:10) で精製することにより、4-[[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル](プロピオニル)アミノ]メチル]安息香酸メチル (191 mg、収率 78%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 293 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 38 ~ 42



対応原料化合物を参考例37と同様に処理することにより、下記第11表記載の化合物を得る。

【0107】

【表38】

第11表

参考例番号	R	物理恒数等
38		油状物 MS(APCI)305[M+H] <sup>+</sup>
39	Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>
40	OMe	油状物 MS(APCI)309[M+H] <sup>+</sup>
41	-NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)308[M+H] <sup>+</sup>
42	OMe	油状物 MS(APCI)339[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0108】

参考例43



4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(参考例36(1)で得られる化合物) 200mgの塩化メチレン4mLの溶液にイソシアン酸n-ブチル143 $\mu$ Lを加え、室温で4時間攪拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:0~90:10)で精製することにより、4-[N-[(ブチルアミノ)カルボニル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(261mg、収率92%)を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 336 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 44

4-ホルミル安息香酸メチル300mgの1,2-ジクロロエタン6mLの溶液にジエチルアミン113 $\mu$ Lを加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム581mg、酢酸261 $\mu$ Lを加え、室温で18時間攪拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=70:30~40:60)で精製することにより、4-[(ジエチルアミノメチル)安息香酸メチル](144mg、収率60%)を油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 222 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 45~59

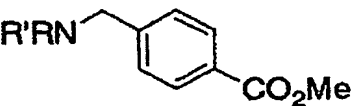
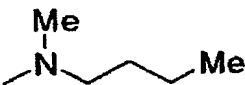
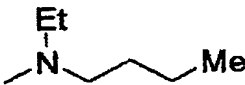
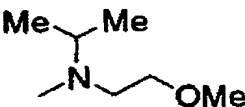
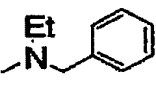
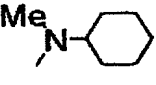
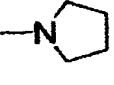
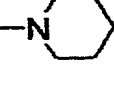
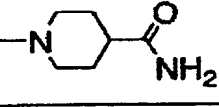
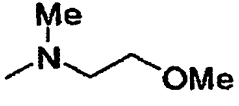
対応原料化合物を参考例44と同様に処理することにより、下記第12表記載の化合物を得る。

【0109】



【表 39】

第 12 表 (その 1)

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
45		油状物 MS(APCI)236[M+H]+
46		油状物 MS(APCI)250[M+H]+
47		油状物 MS(APCI)266[M+H]+
48		油状物 MS(APCI)284[M+H]+
49		油状物 MS(APCI)262[M+H]+
50		油状物 MS(APCI)220[M+H]+
51		油状物 MS(APCI)234[M+H]+
52		油状物 MS(APCI)277[M+H]+
53		油状物 MS(APCI)238[M+H]+

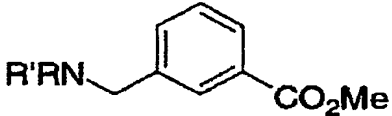
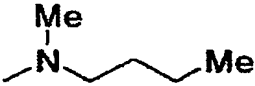
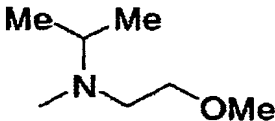

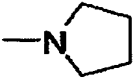
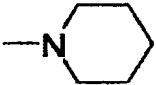
Me: メチル基、Et: エチル基

【0110】



【表 40】

第 12 表 (その 2)

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
54	-NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)194[M+H] <sup>+</sup>
55		油状物 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>
56		油状物 MS(APCI)266[M+H] <sup>+</sup>
57		油状物 MS(APCI)249[M+H] <sup>+</sup>
58		油状物 MS(APCI)220[M+H] <sup>+</sup>
59		油状物 MS(APCI)234[M+H] <sup>+</sup>


Me: メチル基

【0111】

参考例 60

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 200mg の 1,2-ジクロロエタン 4mL の溶液にイソブチルアルデヒド 384 μL を加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリ





ウム 448 mg、酢酸 145  $\mu$ L を加え、室温 24 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80：20～50：50）で精製することにより、4-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル](イソブチル)アミノ]安息香酸エチル（239 mg、収率 97%）を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 293  $[M+H]^+$ 。

参考例 61～66

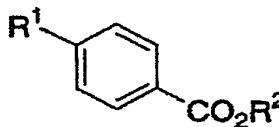


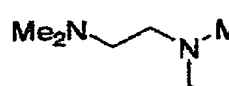
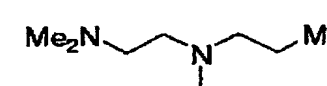

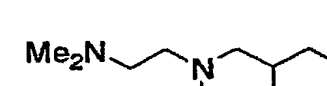
対応原料化合物を参考例 60 と同様に処理することにより、下記第 13 表記載の化合物を得る。

【0112】



【表41】

第13表

			
参考例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	物理恒数等
61		Et	油状物 MS(APCI)279[M+H] <sup>+</sup>
62		Et	油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>
63		Me	油状物 MS(APCI)251[M+H] <sup>+</sup>
64		Me	油状物 MS(APCI)279[M+H] <sup>+</sup>
65		Me	油状物 MS(APCI)293[M+H] <sup>+</sup>
66		Me	油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0113】

参考例67

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1



）で得られる化合物） 3.0 g の塩化メチレン 30 mL の溶液に N-(tert-ブトキシカルボニル)-グリシン 2.89 g を加え、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 2.89 mL を加え、室温 24 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 20 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加えて攪拌後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／28%アンモニア水＝100：10：1）で分取し、次いでゲルパーミエーションクロマトグラフィー（日本分析工業製、溶媒；クロロホルム）で精製し、4-[[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸メチル（4.2 g、収率84%）を淡黄色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 394 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 68

(1) 4-ブロモメチル安息香酸メチル 22.8 g の N, N-ジメチルホルムアミド 450 mL 溶液に、50%ジメチルアミン水溶液 27 mL を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物は、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：1）で精製することにより、4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル（27.5 g、収率99%）を褐色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 194 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる 4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル 19.2 g に濃塩酸 66 mL、および水 167 mL を加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶をエーテルで洗浄する事により、4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸塩酸塩（19.0 g、収率88%）を無色粉末として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 179 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 69



(1) 6-メチルニコチン酸メチル 6.3 g の四塩化炭素 100 mL の溶液に N-ブロモスクシンイミド 8.9 g、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 342 mg を順次加え、6 時間加熱還流する。室温まで冷却後、ヘキサン 300 mL を加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10：1）で精製した後、ヘキサンにて攪拌することにより 6-ブロモメチルニコチン酸メチル（3.4 g、収率 35%）を無色結晶として得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 350 mg のテトラヒドロフラン 5 mL に 50% ジメチルアミン水溶液 3 mL を加え室温にて 10 分間攪拌する。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100：1）で精製することにより、6-ジメチルアミノメチルニコチン酸メチル（276 mg、収率 93%）を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 195  $[M+H]^+$ 。

参考例 70～77

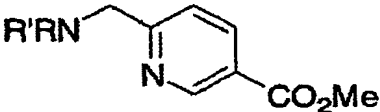
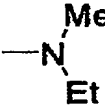
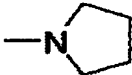
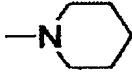

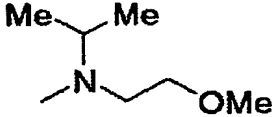
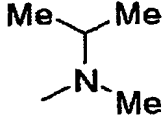
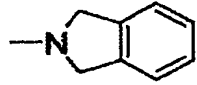
対応原料化合物を参考例 69 と同様に処理することにより、下記第 14 表記載の化合物を得る。

【0114】



【表 4 2】

第 1 4 表

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
7 0		油状物 MS(APCI)209[M+H]+
7 1	-NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H]+
7 2		油状物 MS(APCI)221[M+H]+
7 3		アモルファス固体 MS(APCI)235[M+H]+
7 4		アモルファス固体 MS(APCI)250[M+H]+
7 5		油状物 MS(APCI)267[M+H]+
7 6		アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H]+
7 7		アモルファス固体 MS(APCI)269[M+H]+

Me : メチル基、Et : エチル基

【0115】



## 参考例 78

(1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル 15.3 g の N, N-ジメチルホルムアミド 150 mL 溶液に、2-クロロエチルジメチルアミン塩酸塩 15.9 g、炭酸カリウム 43.2 g を順次加え、110℃で終夜攪拌する。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物は、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10:1）で精製することにより、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸エチル（14.1 g、収率 65%）を褐色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 238  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 14.1 g に濃塩酸 40 mL、および水 10 mL を加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶は、メタノール/エーテルで洗浄する事により、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸塩酸塩（14.1 g、収率 56%）を褐色粉末として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 210  $[M+H]^+$ 。

## 参考例 79

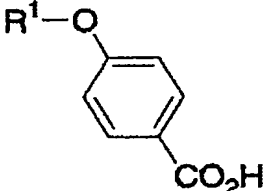
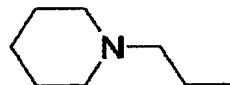
対応原料化合物を参考例 78 と同様に処理することにより、下記第 15 表記載の化合物を得る。

【0116】



【表 43】

第 15 表

		
参考例番号	R	物理恒数等
79		微黄色アモルファ ス粉末 MS(APCI)250[M+H]

Me: メチル基

【0117】

## 参考例 80

(1) メタノール 30 mL の溶液に氷冷下、塩化チオニル 1.33 mL を滴下し 10 分間攪拌する。4-ヒドロキシけい皮酸 3.0 g 加え、室温 4 日間攪拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチル 50 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより 4-ヒドロキシけい皮酸メチル (2.86 g、収率 88%) を淡黄色結晶として得る。

融点 136.5-137℃。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 1.53 g の N, N-ジメチルホルムアミド 25 mL の溶液に 3-クロロプロピルジメチルアミン塩酸塩 1.69 g、炭酸カリウム 3.12 g、ヨウ化テトラブチルアンモニウム 105 mg を順次加えた後、80℃ 17 時間攪拌する。放冷後水 100 mL 加え酢酸エチル 150 mL で 2 回抽出する。分離した有機層を水 150 mL で 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去することにより トランス-3-[4-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)フェニル]アクリル酸メチル (2.07



g、収率 92%) を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 264  $[M+H]^+$

(3) 上記 (2) で得られる化合物 2.07 g のメタノール 15 mL の溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 mL を加え室温 15 時間攪拌する。反応液を濃縮し、1 規定塩酸水にて中和し pH 7 とする。メタノールを加えて攪拌晶析することによりトランス-3-[4-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)フェニル]アクリル酸 (1.93 g、収率 98%) を無色結晶として得る。

融点 191-193℃。

#### 参考例 81

(1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル 10 g の N, N-ジメチルホルムアミド 100 mL の溶液に 2-クロロエチルジメチルアミン塩酸塩 10.4 g、炭酸カリウム 28.2 g を順次加えた後、110℃で 7 時間攪拌する。酢酸エチル 300 mL を加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:0~20:1) で精製することにより、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸エチル (14.76 g、収率 100%) を淡黄色油状物として得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 14.76 g の水溶液 80 mL に濃塩酸 40 mL を加え 10 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、水にて希釈し、析出晶をろ取し、ジエチルエーテルにて洗浄することにより 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩 (12.67 g、収率 86%) を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 210  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 82

(1) 4-ヒドロキシベンズアルデヒド 610 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL の溶液に 2-クロロエチルジメチルアミン塩酸塩 1.08 g、炭酸カリウム 2.0 g を順次加えた後、室温 18 時間攪拌する。酢酸エチル 100 mL を加え、水、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1~10:1) で精製することにより、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベ



ンズアルデヒド (640 mg、収率66%) を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 194  $[M+H]^+$ 。

(2) ジメチルホスホノ酢酸 *tert*-ブチル 807 mg のテトラヒドロフラン 20 mL の溶液に氷冷下60%水素化ナトリウム 144 mg を加え30分間攪拌する。上記(1)で得られる化合物 580 mg のテトラヒドロフラン 10 mL の溶液を加え室温1時間攪拌する。氷水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1) で精製することにより、トランス-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]アクリル酸 *tert*-ブチルエステル (920 mg、収率100%) を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 292  $[M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られる化合物 880 mg の4規定塩酸ジオキサン溶液 10 mL を室温6時間攪拌する。ジエチルエーテルで希釈し、析出晶をろ取しジエチルエーテルにて洗浄することにより、トランス-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]アクリル酸塩酸塩 (750 mg、収率91%) を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 236  $[M+H]^+$ 。

### 参考例 83

(1) アルゴン雰囲気下、メタノール 90 mL に塩化チオニル 8.7 mL を  $-30^{\circ}\text{C}$  で15分間かけて滴下する。終了後、 $-20^{\circ}\text{C}$  にて0.5時間攪拌した後、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸 5.0 g を加え同温にて15分間攪拌した後、室温で3日間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣結晶をメタノール/エーテルで洗浄して3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩 (6.25 g、収率96%) を無色結晶 (融点  $213-215^{\circ}\text{C}$ ) として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 182  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記で得られる3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩 1.08 g のテトラヒドロフラン 10 mL 懸濁液に、ピリジン 2.4 mL、塩化メタンスルホニル 0.56 mL を順次加え、室温で30分間攪拌する。反応液に水を加え



て攪拌後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を珪藻土カラムで処理した後、減圧濃縮する。得られる残渣をエーテル／ヘキサンから再結晶し、3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸メチル (1.08 g、収率69%) を結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 258 [M-H]<sup>-</sup>.

(3) 3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸メチル (上記(2)で得られる化合物) 260 mg、炭酸カリウム 222 mg、2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 414 mg のジメチルスルホキシド 2 mL の混合液を 2.5 時間激しく攪拌する。反応液に水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に NH シリカゲルショートカラムで濾過後、減圧濃縮する。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (HIFFLASH カラム; 山善製、溶媒; クロロホルム／メタノール = 1 : 0 ~ 95 : 5) で精製し、塩酸酢酸エチル溶液で塩酸塩とし、3-[(2-ジエチルアミノエチル)メタンスルホニルアミノ]-4-メトキシ安息香酸塩酸塩 (228 mg、収率93%) を無色樹脂として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 359 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 参考例 84

(1) バニリン 76.1 g の N, N-ジメチルホルムアミド 500 mL 溶液に、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 130 g、ヨウ化ナトリウム 7.5 g、および炭酸カリウム 207 g を順次加え、80℃で15時間攪拌する。溶媒を減圧留去して、残渣を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、ろ取することにより、3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]ベンズアルデヒド (112.6 g、収率85%) を黄橙色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 266 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) ホスホノ酢酸トリエチル 37.0 g のテトヒドロフラン 150 mL 溶液に、氷冷下、62%水素化ナトリウム 6.4 g を加え、0.5時間攪拌する。これに上記(1)で得られる化合物 40.0 g のテトラヒドロフラン 140 mL 溶液を滴下し、同温で2時間攪拌する。反応溶液を酢酸エチル 500 mL で希釈し、



飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物にジイソプロピルエーテルを加えて、ろ取することによりトランス-3-[3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]アクリル酸エチル(46.2 g、収率91%)を黄橙色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 336 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記(2)で得られる化合物43.3 gのメタノール250 mL溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液100 mLを加え、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去後、反応液を中和し析出結晶をろ取する。粗結晶をエタノールに懸濁させ不溶物を濾去後、再結晶することによりトランス-3-[3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]アクリル酸(34.8 g、収率88%)を黄色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 308 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 85

(1) -30℃冷却下、メタノール1500 mLに塩化チオニル254 mLを約1時間かけて滴下する。終了後、室温にて0.5時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸500.0 gを加え室温にて17時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル545.0 gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 201 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られるトランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル150.0 gをテトラヒドロフラン1500 mLに溶解し、氷冷下、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液149 gと水13.2 gの混合溶液を滴下する。反応液を室温に戻し3.5時間攪拌した後、ヘキサン1500 mLを注ぎ、析出物を濾取する。続いて、得られる析出物を氷冷下、濃塩酸50 mL、水450 mL、およびクロロホルム1000 mLの混合溶液に加え、室温にて20分間攪拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出する。有



機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸モノメチル106.0gを得る。

MS (ESI)  $m/z$ : 185  $[M-H]^-$ 。

(3) 上記(2)で得られるトランス-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸モノメチル100.0gをtert-ブタノール1000mlに溶解し、ジフェニルリン酸アジド155gおよびトリエチルアミン78.6mlを加えた後、約60℃で1時間加熱し、さらに17時間加熱環流する。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をメタノール250mlに溶解し水750mlを加えた後、氷冷下撹拌する。0.5時間後、析出物を濾取して、水-メタノール(3:1)1000mlおよびヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、トランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル117.0gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 275  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例86

(1) 参考例85で得られる化合物234.0gをジオキサン500mlに溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液500mlを加え、室温にて19時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩121.9gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 158  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られるトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩93.0gをメタノール1000mlに溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液95.4ml、酢酸ナトリウム39.4gおよび10%パラジウム-炭素10gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて3.5時間撹拌する。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られる残渣に20%炭酸カリウム水溶液500mlを注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲ



ルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて精製し、トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 87.3 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 186 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記(2)で得られる化合物 27.6 g をジオキサン 300 ml および水 100 ml に溶解し、6 規定塩酸 50 ml 加え、4 時間加熱還流する。6 規定塩酸 50 ml を追加しさらに 1 時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥し、トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 27.5 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 172 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 87

(1) 参考例 86 (1) で得られる化合物 10 g、1, 4-ジオードブタン 19.2 g、炭酸ナトリウム 16.4 g をテトラヒドロフラン 300 ml-N, N-ジメチルアセトアミド 60 ml に懸濁し、70℃で 20 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／5）にて精製し、トランス-4-（ピロリジン-1-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 212 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物 10.9 g のジオキサン 150 ml 溶液に、2 規定塩酸 80 ml を加え、メタノールを留去しながら 110℃で 3 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランス-4-（ピロリジン-1-イル）シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 11.1 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 198 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考例 88

(1) 参考例 86 (1) で得られる化合物 47.5 g、ビス（2-クロロエチル



) エーテル 34.5 ml、炭酸ナトリウム 77.9 g、およびヨウ化ナトリウム 88 g をテトラヒドロフラン 1400 ml および N, N-ジメチルアセトアミド 280 ml に懸濁し、18 時間還流する。ビス (2-クロロエチル) エーテル 23 ml、ヨウ化ナトリウム 22 g を反応液に加え、更に 6 時間還流する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/30 に続き、酢酸エチル/ヘキサン = 1/5、更に 1/3) にて精製し、トランス-4- (モルホリン-1-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 53.9 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 228  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 53.8 g のジオキサン 750 ml 溶液に、2 規定塩酸 400 ml を加え、メタノールを留去しながら 110℃ で 4 時間攪拌する。反応液を濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランス-4- (モルホリン-1-イル) シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 54.8 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 214  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 89

(1) トランス-4- (アミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸 6.29 g をメタノール 32 ml に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6 ml を滴下する。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧濃縮することにより、トランス-4- (アミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 172  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 8.69 g をジクロロメタン 400 ml に懸濁し、トリエチルアミン 11.2 ml を加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液 15.9 ml およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25.43 g を加える。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、



トランス-4- (ジメチルアミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 7. 42 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 200  $[M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られる化合物 7. 41 g をジオキサン 140 mL に溶解し、2 規定塩酸 70 mL を加え、3 時間加熱環流する。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、トランス-4- (ジメチルアミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 8. 45 g をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 186  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 90

(1) 60% 油性水素化ナトリウム 33.6 g をテトラヒドロフラン 600 mL に懸濁し、氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル 188.4 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を滴下する。同冷却下 0.5 時間攪拌後、ピリジン-4-カルバルデヒド 75.00 g のテトラヒドロフラン 100 mL を滴下し、1 時間攪拌する。同冷却下、反応液に氷水 1000 mL を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を少量のジイソプロピルエーテルに氷冷下懸濁し、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで順次洗浄後、乾燥し、3- (ピリジン-4-イル) アクリル酸エチル 77.53 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 178  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 28.00 g を酢酸 280 mL に溶解し、酸化白金 1.80 g を加え、水素雰囲気下、室温で 24 時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮する。得られる残渣をジオキサン 200 mL に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 200 mL を加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、3- (ピペリジン-4-イル) プロピオン酸エチル・塩酸塩 33.50 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 186  $[M+H]^+$ 。



## 参考例 9 1

(ピリジン-4-イル) 酢酸エチル 50.00 g を酢酸 500 mL に溶解し、酸化白金 3.44 g を加え、水素雰囲気下、室温にて 20 時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣をジオキサン 200 mL に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 400 mL を加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、3-(ピペリジン-4-イル) 酢酸エチル・塩酸塩 61.80 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 172 [M+H]<sup>+</sup>。

## 参考例 9 2

(1) 3-(ピペリジン-4-イル) プロピオン酸エチル・塩酸塩 (参考例 9 0 で得られる化合物) 70.83 g をエタノール 700 mL に溶解し、2-ヨードプロパン 38.2 mL および炭酸カリウム 132.3 g を加え、6 時間加熱環流する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣を酢酸エチル 800 mL で希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 → 9/1) にて精製し、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) プロピオン酸エチル 57.13 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 228 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 57.12 g をジオキサン 1200 mL に溶解し、2 規定塩酸 600 mL を加え、3 時間加熱環流する。反応液を減圧濃縮し、ジオキサンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテル (1:1) 500 mL に懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄、乾燥し、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) プロピオン酸・塩酸塩 55.36 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 200 [M+H]<sup>+</sup>。

## 参考例 9 3 ~ 9 4

対応原料化合物を参考例 9 2 (1) 及び (2) と同様に処理することにより、

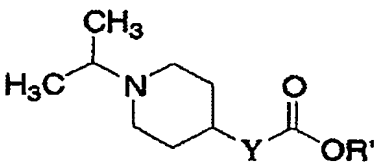


下記第16表記載の化合物を得る。

【0118】

【表44】

第16表

			
参考例番号		$-Y-COO-R'$	物理恒数等
93	(1)	$-CH_2COOC_2H_5$	MS(APCI)214[M+H] <sup>+</sup>
	(2)	$-CH_2COOH$	塩酸塩 MS(APCI)200[M+H] <sup>+</sup>
94	(1)	$-COOC_2H_5$	MS(APCI)186[M+H] <sup>+</sup>
	(2)	$-COOH$	塩酸塩 MS(APCI)172[M+H] <sup>+</sup>

【0119】

参考例95

(1) 参考例91で得られる化合物5.00g、4-クロロピリジン・塩酸塩3.62g、およびトリエチルアミン10.1mLをキシレン130mLに懸濁し、20時間加熱還流する。反応液を水冷後、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣をクロロホルムで希釈後、水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酢酸エチル4.15gを得る。

MS (APCI) m/z : 249 [M+H]<sup>+</sup>。



(2) 上記(1)で得られる化合物4.15gをジオキサン200mLに溶解し、1規定塩酸70mLを加え、4時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥することにより、[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酢酸・塩酸塩3.90gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 221  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例96

(1) イソニペコチン酸エチル1.57g、プロピオンアルデヒド1.0g、10%パラジウム炭素500mgのメタノール20mL混合液を水素雰囲気下、室温で2時間激しく攪拌する。水素をアルゴンに置換した後、反応液中のパラジウム炭素を濾別し、メタノール100mLで洗浄した後、該洗液と濾液とをあわせて溶媒を留去する。得られる残渣をエタノール20mLに溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液20mLを加えた後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール/エーテルから結晶化することにより、1-プロピルピペリジン-4-カルボン酸エチル塩酸塩(1.81g、収率77%)を無色結晶として得る。

融点114-117℃


(2) 上記(1)で得られる化合物1.79g、濃塩酸20mLの混合液を2時間加熱還流する。反応液を室温まで放冷後、減圧濃縮する。残渣にエーテルを加えて攪拌後、分離した上澄みのエーテル層を捨て、残渣をエタノール/エーテルから結晶化して1-プロピルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩(1.11g、収率70%)を無色結晶として得る。

融点222-224℃

#### 参考例97

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンズアルデヒド300mgの塩化メチレン4mLの溶液にクロロギ酸2-メトキシエチル234 $\mu$ Lを加え、氷冷下ピリジン252 $\mu$ Lを滴下し、50度2日間攪拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:0~90:10)で精製することにより、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-ホルミルフェニル)カ





ルバミン酸 2-メトキシエチル (290 mg、収率 63%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 294  $[M+H]^+$ 。



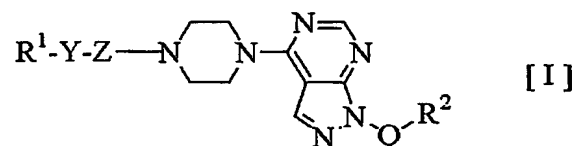
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたSKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規な新規ピラゾロピリミジン化合物およびその製法を提供する。

【解決手段】 一般式 [I] :

【化1】



(式中、 $R^1$  は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、Zは-CO-又は-CH<sub>2</sub>-で示される基、Qは低級アルキレン基を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【選択図】 なし



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-016770
受付番号	50300117814
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 1月27日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 1月24日
-------	-------------

次頁無



特願 2003-016770

出願人履歴情報

識別番号

[000002956]

1. 変更年月日

1990年 9月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

氏 名

田辺製薬株式会社